

B.383957

А.В.Муравьев
С.В.Чепоров

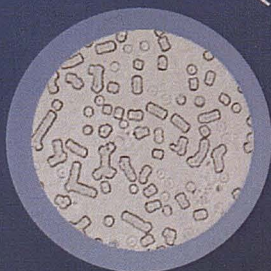
28.9
M91

ГЕМОРЕОЛОГИЯ

(экспериментальные и клинические
аспекты реологии крови)

$$Q = \frac{\Delta P \cdot r^4}{8\eta \cdot L}$$

$$\tau = a\gamma^n$$



$$\eta = \frac{\tau}{\gamma}$$

$$\tau = \frac{\Delta P \cdot r}{2L}$$

Ярославль
2009

КОНТРОЛЬНЫЙ ЛИСТОК
СРОКОВ ВОЗВРАТА

КНИГА ДОЛЖНА БЫТЬ
ВОЗВРАЩЕНА НЕ ПОЗЖЕ
УКАЗАННОГО ЗДЕСЬ СРОКА

Колич. пред выдач _____

Отдел библиотек

В. 383957

Муравьёв А.В.

Гемореология(эксперименталь-
ные и клинические аспекты
реологии крови).

Ярославль, 2008

70.00

З. 2041—91

А.В. Муравьев
С.В. Чепоров

ГЕМОРЕОЛОГИЯ

(экспериментальные и клинические аспекты
реологии крови)

Ярославль
2009

БИБЛИОТЕКА
ЯРОСЛАВСКОГО
ПЕДУНИВЕРСИТЕТА

B.383957

УДК 612,1;34.39.27
+34.39.29+76.29.49

Печатается по решению
редакционно-издательского совета
ЯГПУ им. К.Д.Ушинского

28.9
ББК 22.251 М91

М 91

Рецензенты: доктор биологических наук, профессор кафедры
нормальной физиологии ЯГМА
764 **Фатеев Михаил Михайлович**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой патологической физиологии ЯГМА
Михайлов Вадим Петрович

Муравьев, А. В., Чепоров, С. В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) [Текст]: монография / А.В.Муравьев, С.В.Чепоров. – Ярославль: Изд-во ЯГПУ, 2009. – 178 с.

В книге рассматриваются проблемы реологии крови, ее вязкость, величины ге-матокрита, агрегации и деформируемости эритроцитов в норме при разных патологических условиях. Изменения реологических свойств крови анализируются на основе концепции гемореологических профилей. Особое внимание в клинической части монографии уделяется комплексу гемореологических характеристик при онкологической патологии и сопутствующей ей анемии. Обсуждаются клеточные и молекулярные механизмы, ответственные за изменения микрореологических свойств эритроцитов, показана роль активации вне- и внутриклеточных сигнальных путей в реологических модификациях клеток крови. Издание адресовано врачам-онкологам и реаниматологам, специалистам в области физиологии и патологии кровообращения, аспирантам и студентам медицинских и биологических специальностей вузов

ISBN 978-5-87555-463-1 © ГОУ ВПО
«Ярославский государственный
педагогический университет
им. К.Д. Ушинского», 2009
© Муравьев А.В., Чепоров С.В., 2009

*Ибо мы должны не только копить
мудрость, но и извлекать из нее пользу*
Цицерон

ВВЕДЕНИЕ

Некоторые хронологические вехи в изучении общей реологии крови

Дата	События	Исследователи
XVI век до нашей эры	Проведено изучение текучести материала. Было найдено, что вязкость воды изменяется при варьировании температуры.	
1616 г.	Открытие кровообращения	В. Гарвей
1676 г.	Начало «количественной» реологии. Публикация закона «эластичности» тел	Роберт Гук
1686 г.	Наблюдение кровообращения в капиллярах легких. Открытие капилляров	Марчелло Мальпиги
1687 г.	Описание дефекта «скольжения» (вязкости) как отношения, приложенной к жидкости силы и скорости ее течения	Исаак Ньютон
1840 г.	Описана взаимосвязь между геометрией сосудистой трубки, приложенным давлением, вязкостью жидкости и объемным потоком, ставшая хорошо известным «законом Пуазелля»	Жан-Леонард-Мари Пуазелль
1921 г.	Публикация материалов исторического обзора о функциях крови	Робин Фареус

Исторически кровь всегда рассматривали как некую таинственную жидкость. Еще в Древней Греции полагали, что в крови помещаются все болезни. На самом деле точное знание о структуре и свойствах крови были получены сравнительно недавно. *Гемато-*

логия оформилась как научная дисциплина только в сороковых годах прошедшего столетия. Что касается *гемореологии* – науке о деформации и течении крови, то она начала развиваться только лишь с 50-х годов прошлого века, однако уже в середине 60-х достигла значительных успехов. Исследования вязкости крови, как функции гематокрита, были выполнены в первые два десятилетия XX века. Затем 30-е и 40-е годы был значительный перерыв в реологических исследованиях крови. Однако уже в начале 60-х годов интерес к проблеме реологии крови снова повысился. Кровь стали рассматривать как *тиксотропную жидкость* (жидкость, вязкость которой снижается с течением времени и изменением напряжения сдвига), а эритроциты – как эластические, легко деформирующиеся частицы. В 1962 году была предложена теория «идеальной эмульсии» для объяснения реологического поведения крови (L. Dintenfass, 1977). С этого времени становится ясно, что реология крови (гемореология) может пролить новый свет на некоторые аспекты *кровообращения* вообще и в том числе на патогенез нарушений гемодинамики. Были выполнены тщательные исследования совместно с гематологами, кардиологами, сосудистыми хирургами, нефрологами, онкологами и представителями других медицинских научных дисциплин. В каждом случае специфический интерес и знания этих специалистов сочетался с гемореологическим подходом к проблеме.

Блажен тот, кто ничего не знает:
он не рискует быть непонятым
Конфуций

ГЛАВА 1. КРОВЬ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Кровь представляет собой красную непрозрачную жидкость и содержит много типов клеток, выполняющих различные функции – от транспорта кислорода до выработки антител. Некоторые из этих клеток функционируют исключительно в пределах кровеносной системы, а другие используют ее только для транспорта, а свои функции выполняют в других местах. Однако жизненный цикл всех клеток крови до некоторой степени сходен:

1) у всех время жизни ограничено;

2) они непрерывно образуются;

3) все они восходят к одному и тому же типу стволовых клеток костного мозга. Клетки крови можно разделить на красные и белые – *эритроциты* и *лейкоциты*. Эритроциты остаются в пределах кровеносных сосудов и переносят кислород и углекислый газ, связанные с гемоглобином. Эритроциты составляют основную массу клеток, циркулирующих в крови, заполнены гемоглобином и не содержат каких-либо обычных клеточных органелл, в том числе и ядра. Лейкоциты борются с инфекцией и лизируют остатки разрушенных клеток и т. п. Для решения этих задач они выходят через стенки посткапиллярных венул в ткани. Кроме того, в крови в большом количестве содержатся *тромбоциты*, представляющие собой не обычные целые клетки, а мелкие клеточные фрагменты, отделившиеся от кортикальной цитоплазмы крупных клеток, называемых *мегакариоцитами*. Тромбоциты специфически прилипают (адгезируются) к эндотелиальной выстилке поврежденных кровеносных сосудов, где помогают восстанавливать их стенку в процессе свертывания крови. Что касается лейкоцитов, то они делятся на три основные группы: *гранулоциты*, *моноциты* и *лимфоциты*.

Гранулоциты содержат многочисленные лизосомы и секреторные пузырьки, или гранулы. В соответствии с различным характером окраски этих гранул, выделяют нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы) захватывают, уничтожают и лизируют микроорганизмы, в особенности бактерии. Базофилы продуцируют гистамин (у некоторых животных – серотонин), который участвует в воспалительных реакциях. Эозинофилы помогают в разрушении паразитов и влияют на аллергические реакции. Моноциты обычно покидают сосудистое русло и становятся макрофагами, которые наряду с нейтрофилами являются главными «специфическими фагоцитами». Лимфоциты участвуют в иммунном ответе и представлены двумя главными классами: 1) *B-лимфоциты*, которые производят антитела, 2) *T-лимфоциты* уничтожают клетки, инфицированные вирусом, и регулируют активность других лейкоцитов. К особому фенотипу клеток, которые могут находиться в крови, относятся *дендритные клетки* иммунной системы. В периферической лимфоидной ткани имеются типы специализированных клеток, которые способны усваивать антиген и представлять его в иммуногенной форме на своей поверхности для распознавания. В основном это макрофаги, дендритные (разветвленные) клетки и В-клетки. Все они получили название антигенпрезентирующих клеток (АПК), функция которых – представление антигенных пептидов в комплексе с молекулами МНС, то есть придание проникшему антигену иммуностимулирующих свойств. Эти типы антигенпрезентирующих клеток обильно представлены в лимфоидной ткани и обладают выраженной и, что очень важно, постоянной экспрессией молекул адгезии – адгезинов: ICAM-1, ICAM-3, LFA-3. Для дендритных клеток не требуется инициации поверхностных структур, принимающих участие в формировании Т-клеточного ответа. Подобная заданность иммунологически значимых молекул определяет защитный потенциал дендритных клеток. При этом они не обладают способностью к фагоцитозу, но легко усваивают белки и вирусные частицы посредством пиноцитоза. Особенность дендритных клеток состоит в отсутствии выборочности при столкновении с вирусами. Большинство тканей чувствительны только к ограниченному числу различных вирусов. В то же время дендритные клетки поглощают самые разнообразные вирусные частицы.

1.1. Плазма крови

Плазма крови человека примерно на 91% состоит из воды, 6,5-8,0% приходится на долю белков, остальные 2% – это низкомолекулярные вещества. Плотность плазмы равна 1,025-1,029, а ее рН незначительно колеблется в пределах от 7,37 до 7,43, составляя в среднем около 7,40. При удалении из плазмы фибриногена получается сыворотка. Сыворотка является сложной смесью множества биологических молекул с различными физиологическими активностями. К основным компонентам сыворотки, необходимым для выживания и роста клеток млекопитающих в культуре, относятся: белки плазмы (альбумины, фибронектин, альфа-2-макроглобулин, трансферрин); полипептидные факторы роста (инсулин, инсулиноподобные факторы роста); глутатион; непептидные гормоны (кортизол, гидрокортизон), эстрогены, андрогены, тиреоидные гормоны (Т3, Т4); липиды (линоевая кислота, холестерин, лизофосфатидная кислота, простагландины); метаболиты (аминокислоты, альфа-кетоислоты, пируват, полиамины); минеральные вещества (Fe^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , SeO_3^{2-} , Co^{2+} , и др.). Сыворотка содержит также *белки*, функцией которых является связывание молекул с низким молекулярным весом. Альбумин связывает также витамины, липиды (жирные кислоты, холестерин), стероидные гормоны и т. д. Сыворотка является источником различных липидов, необходимых для выживания и роста клеток. Клеточные линии различаются по их потребности в жирных кислотах, фосфолипидах, лецитине и холестерине. Роль различных неорганических элементов, содержащихся в сыворотке в следовых количествах (Cu, Zn, Co, Mn, Mo, Va, Se), выяснена не до конца, но известно, что многие из них действуют как кофакторы ферментов.

1.2. Белковые фракции плазмы крови

Как было сказано выше, содержание белков в плазме крови составляет 6,5-8,0 г/дл. Их молекулярные массы варьируют от 44 000 до 1 300 000, а диаметр молекул – от 1,0 до 100 нм. Основные белковые фракции плазмы человеческой крови приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Белковые фракции плазмы крови человека

Белковая фракция	Белковая фракция	Средняя концентрация	Мол. масса x1000	Физиологическое значение
Альбумин	Преальбумин	30	61	Частичное связывание тироксина, онкотическое давление, транспортная функция
Альбумин	Альбумин	4000	69	Частичное связывание тироксина, онкотическое давление, транспортная функция, белковый резерв
Альфа1-глобулины	Кислый альфа1- гликопротеин	80	44	Продукт распада тканей
Альфа2-глобулины	Церулоплазмин	30	160	Обладает оксидазной активностью
Альфа2-глобулины	Альфа2- макроглобулин	250	820	Ингибирует плазмин и протеазы
Альфа2-глобулины	Альфа2- гаптоглобулин	100	85	Связывает гемоглобин и препятствует его выведению с мочой
Бета-глобулины	Трансферин	300	90	Транспорт железа
Бета-глобулины	Бета-липопротеин	550	3000-2000	Транспорт липидов (в частности, холестерина)
	Фибриноген	400	340	Свертывание крови
Гамма-глобулины	Гамма-глобулины	1200	156	Иммуноглобулины: антитела против бактериальных антигенов
Гамма-глобулины	Гамма А-глобулин	240	150	
Гамма-глобулины	Гамма М-глобулин	125	960	«Естественные антитела» (напр., изогемагглютиныны)
Гамма-глобулины	Гамма Е-глобулин	0,03	190	Антитела

Белки плазмы крови выполняют следующие функции:

Питательная функция

В крови человека содержится примерно 3 л плазмы, в которой растворено около 200 г белка. Это вполне достаточный запас питательных веществ. Обычно клетки захватывают не столько белки, сколько аминокислоты, однако некоторые клетки могут захватывать белки плазмы и расщеплять их при помощи собственных внутриклеточных ферментов. Высвобождающиеся при этом аминокислоты поступают в кровь, где сразу же могут использоваться другими клетками для синтеза новых белков.

Транспортная функция

Многие небольшие молекулы при переносе их к месту потребления связываются со специфическими белками плазмы. Например, все белки плазмы связывают катионы, находящиеся в крови и переводят их в недиффундирующую форму. Так, около 2/3 кальция плазмы неспецифически связано с белками. При этом связанный кальций находится в равновесии со свободно растворенным в плазме ионизированным физиологически активным кальцием (Ca^{2+} , концентрация в плазме – 10^{-3}M).

Роль белков в создании коллоидно-осмотического давления

Поскольку молекулярная концентрация белков в плазме не большая (60-80 г/л), то вклад их в общее осмотическое давление плазмы крови сравнительно невелик. Однако создаваемое ими коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление играет важную роль в распределении воды между плазмой и интерстициальной жидкостью. Стенки капилляров свободно пропускают небольшие молекулы, поэтому концентрации этих молекул и создаваемое ими осмотическое давление примерно одинаковы в плазме и в межклеточной жидкости. Крупные молекулы белков плазмы лишь с большим трудом проходят через стенки капилляров (так, период полувыведения меченного альбумина из кровотока составляет примерно 14 часов). Кроме того, часть белков захватывается клетками и переносится с током лимфы. Поэтому между плазмой и межклеточной жидкостью создается градиент концентрации белков, обуславливающий разницу в коллоидно-осмотическом давлении, составляющую примерно 22 мм рт.ст. (3 кПа). Любые изменения осмотически эффективной концентрации белков плазмы приводят к

нарушениям обмена веществами и распределения воды между кровью и межклеточной жидкостью. Наибольший вклад в величину онкотического давления вносит *альбумин*. Он составляет примерно 60% от общего содержания белков плазмы крови, то есть 3,5–4,5 г/дл. Молекулярная масса его — 69 000. Поскольку концентрация альбумина высока, а размеры молекулы невелики, то этот белок на 80% определяет коллоидно-осмотическое давление плазмы. Общая площадь поверхности множества молекул альбумина очень велика, и поэтому они очень хорошо подходят для выполнения функции переносчиков многих транспортируемых кровью веществ, таких как билирубин, уробилин, жирные кислоты, соли желчных кислот и целый ряд лекарственных препаратов или их метаболитов. Одна молекула альбумина может одновременно связать 25–50 молекул билирубина. При многих патологических состояниях содержание альбумина снижается.

Функции глобулинов плазмы крови

Другая группа белков плазмы крови представлена *глобулинами*. В порядке убывания электрофоретической подвижности различают альфа-1-глобулин, альфа-2-глобулин, бета-глобулин и гамма-глобулин. Однако даже эти субфракции не состоят из однородных белков, каждую из них можно разделить и выделить отдельные белки при помощи других методов, например, иммуноэлектрофореза. В составе фракции альфа-1-глобулинов мигрирует ряд конъюгированных белков, простетической группой которых являются углеводы — преимущественно гексозы и гексозамины. Эти белки называются гликопротеинами. Около 2/3 всей глюкозы плазмы циркулирует в составе гликопротеинов. Эту связанную глюкозу невозможно определить клиническими пробами на сахар в плазме, лишенной белков, она может быть измерена лишь после ее отделения от белков методом кислотного гидролиза. К субфракции гликопротеинов относится еще одна группа углеводовсодержащих белков — мукопротеины, в состав которых входят мукополисахариды. Это, например, альфа-2-макроглобулин — гликопротеин, который относится к альфа-2-глобулинам и представляет собой одну полипептидную цепь с молекулярной массой 725000. Нейтрализует плазмин, оставшийся неинaktivированным после взаимодействия с альфа-2-антиплазмином, а также угнетает также активность тромбина. К бета-глобулинам относятся важнейшие белковые переносчики липидов и белковые переносчики полисахаридов. Важное значение липопротеинов состоит в том, что они удерживают в растворе нерастворимые в воде жиры и липоиды и обеспечивают тем самым их перенос

кровью. Около 75% всех жиров и липоидов плазмы входят в состав липопротеинов. Небольшие количества липопротеинов обнаруживаются и в альфа-1- фракции глобулинов, однако большинство их принадлежит к бета-глобулинам, самый главный из них – бета-1-липопротеин, молекула которого на 77% состоит из липидов. Кроме липопротеинов к бета-глобулинам относится группа металлосодержащих белков, один из которых – трансферин – является белком-переносчиком меди и белком-переносчиком железа. Каждая молекула трансферина содержит два атома трехвалентного железа, именно трансферин обеспечивает транспорт железа кровью.

К неоднородной группе гамма-глобулинов относятся белки с самой низкой электрофоретической подвижностью. Это основные защитные вещества крови, многие из которых обладают ферментативной активностью. Так как потребности в белках, выполняющих такие специальные функции, бывают различны, размеры и состав фракции гамма-глобулинов может значительно изменяться. Почти при всех заболеваниях, особенно воспалительных, содержание гамма-глобулинов в плазме крови повышается. В то же время общее их количество в плазме обычно остается примерно одинаковым, так как повышение содержания гамма-глобулинов сопровождается уменьшением фракции альбумина, в результате снижается так называемый альбумин/глобулиновый коэффициент. К гамма-глобулинам относятся также альфа-агглютинины и бета-агглютинины крови.

Белки переносчики липидов

Липопротеины плазмы, принадлежащие к различным классам, обмениваются эфирами холестерина, триглицеридами и фосфолипидами. Процессы переноса этих липидов от одних частиц к другим изучены весьма подробно в отличие от происходящего также быстрого обмена молекулами свободного холестерина. Существуют данные, указывающие на то, что перенос эфиров холестерина от липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) к липопротеинам очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов в обратном направлении опосредуется белком, переносящим эфиры холестерина (БПЭХ), присутствующим во фракции плазмы.

Фибриноген плазмы

Фибриноген выявляется методом электрофореза в виде узкой отдельной полоски между фракциями бета-глобулинов и гамма-глобулинов. Этот белок представляет собой растворимый предшествен-

ник фибрина, который участвует в образовании сгустка крови. Молекула фибриногена вытянута, соотношение осей (длина/ширина) составляет 17:1. Высокая вязкость растворов фибриногена обусловлена способностью его молекул образовывать агрегаты в виде четок. При сравнении вязкости плазмы (содержащей фибриноген) и сыворотки крови (без фибриногена) установлена разница в 20-25%, которая вероятно и обусловлена фибриногеном.

Фибрин

Это нерастворимый белок, который образует основу тромба. Было установлено, что белок фибрин, вовлеченный в процесс свертывания крови, также участвует и в регуляции процессов восстановления поврежденных нервов. Это открытие может привести к новым способам лечения поврежденных нервов. Предполагается, что присутствие фибрина в нервном волокне сигнализирует нерву о том, что произошло повреждение. Таким образом, организм следит за тем, чтобы процесс восстановления поврежденного нерва начинался только после того, как закончен процесс «затягивания» раны.

Буферная функция белков

Так как белки плазмы могут взаимодействовать как с кислотами, так и с основаниями с образованием солей, они участвуют в поддержании постоянства рН.

Свертывание крови (коагуляция)

В основе свертывания крови лежит превращение фибриногена в фибрин. При этом происходит последовательное превращение более чем 10 различных белков, составляющих в совокупности систему свертывания крови. Особенность процесса состоит в том, что он включает в себя серию активаций проферментов. В этом каскаде ферментативных реакций активированная форма одного фактора свертывания катализирует активацию следующего. В силу каталитической природы процесса факторы, действующие на начальных этапах, требуются в очень малых концентрациях. Их эффект увеличивается многократно благодаря большому количеству последующих этапов, что обеспечивает в итоге быструю ответную реакцию на травму сосуда. Существует два пути, по которым может развиваться процесс свертывания крови:

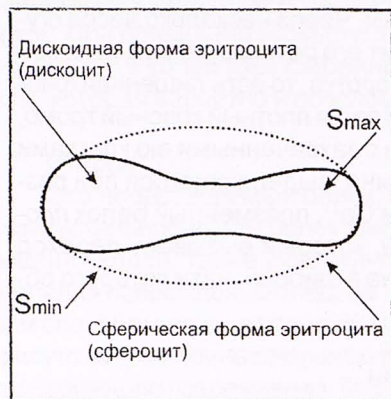
1. Внутренний путь активации свертывания крови.
2. Внешний путь активации свертывания крови.

Феноменология процесса свертывания заключается в том, что излившаяся из сосудов кровь свертывается через несколько минут. Она превращается из жидкости в студенистую массу, что обусловлено переходом растворенного в плазме фибриногена в фибрин – вещество нитевидной структуры. Через несколько часов сгусток фибрина сжимается (происходит его ретракция) и из него выдавливается светлая жидкость – сыворотка, то есть лишенная фибриногена плазма. На месте сгустка остается плотный красный тромб, состоящий из сети волокон фибрина с захваченными ею клетками крови. Под действием тромбопластина, выделяющегося при разрушении тромбоцитов в присутствии Ca^{2+} , плазменный белок *протромбин* превращается в *тромбин*, который вызывает переход растворенного в плазме фибриногена в фибрин, нити которого образуют основу тромба.

1.3. Клетки крови: эритроциты

В организме здорового человека находится примерно $2,3 \times 10^{13}$ эритроцитов. Время жизни эритроцита составляет, в среднем, 120 дней. Следовательно, в организме постоянно должно происходить обновление пула эритроцитов со скоростью примерно 2,6 миллиона клеток за 1 секунду (E. Goldwasser, 1975). Система дифференцировки эритроидных клеток должна строго регулироваться для поддержания постоянного уровня циркулирующих эритроцитов в нормальных условиях. Кроме того, эта система должна быть высоко чувствительна к изменению содержания кислорода в организме. В настоящее время получено множество данных, свидетельствующих о том, что ключевым фактором, который обеспечивает контроль дифференцировки клеток эритроидного ряда, является циркулирующий в крови гликопротеидный гормон *эритропоэтин*. Сами эритроциты – это безъядерные клетки, имеющие форму двояковогнутых дисков. Благодаря этому их поверхность больше, чем, если бы они имели форму шара. Общая площадь поверхности эритроцитов взрослого человека составляет 3 800 кв. м. Особая форма эритроцитов (рис. 1) способствует выполнению ими основной функции – переносу кислорода и углекислого газа, так как при этом диффузионная поверхность увеличивается, а диффузное расстояние для «пробега» молекул дыхательных газов – уменьшается. Кроме того, при такой форме эритроциты обладают большей способностью к обратимой деформации при прохождении через пути

микроциркуляции. По мере старения пластичность эритроцитов уменьшается. Эластичность снижена у клеток с измененной формой (например, у сфероцитов и серповидных эритроцитов), что



является одной из причин задержки и разрушения их в ретикулярной ткани селезенки. Кроме того, такие эритроциты с повышенной жесткостью легко адгезируются к стенке микрососудов и создают зоны ишемии. При некоторых заболеваниях наблюдается пойкилоцитоз – состояние, при котором встречаются эритроциты различной необычной формы (например, при перницитозной анемии и талассемии).

Рис. 1. Двоояковогнутая форма нормального эритроцита (приведен контур сфероцита, показано стрелками)

Величины диаметров эритроцитов образуют кривую нормального распределения (кривую Прайс-Джонса). Средняя величина диаметра эритроцита у взрослого человека равна 7,5 мкм. При нарушении эритропоэза происходит сдвиг кривой Прайс – Джонса вправо, наблюдается так называемый макроцитоз, то есть значительное увеличение числа эритроцитов с диаметром, превышающим 8 мкм. При перницитозной анемии диаметр отдельных эритроцитов (мегалоцитов) иногда превышает 12 мкм. Сдвиг кривой Прайс-Джонса влево (то есть существенное увеличение числа эритроцитов с диаметром менее 6 мкм) называется микроцитозом, в этом случае в крови обнаруживаются карликовые эритроциты с укороченным сроком жизни, диаметр их может составлять всего 2,2 мкм. Уплотнение кривой Прайс-Джонса в результате увеличения числа, как макроцитов, так и микроцитов характерно для анизоцитоза.

Эритроциты взрослых людей образуются в костном мозге плоских костей из стволовой клетки, которая в своем развитии проходит несколько стадий. Созревшие эритроциты циркулируют в крови в течение 100-120 дней, после чего они фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки и костного мозга. Любая другая ткань также способна разрушать кровяные

тельца, о чем свидетельствует постепенное исчезновение «синяков» (подкожных кровоизлияний). У взрослого человека примерно 25 000 000 эритроцитов, и каждые сутки обновляется примерно 0,8% их числа. Интенсивность эритропоэза очень высока. За одну минуту, в среднем, образуется 160 миллионов эритроцитов. После кровопотери и при патологическом укорочении продолжительности жизни эритроцитов скорость эритропоэза может увеличиваться в несколько раз, кроме того, скорость образования эритроцитов возрастает при снижении парциального давления кислорода в крови. При этом в плазме увеличивается содержание эритропоэтина, который активизирует эритропоэз. Эритропоэтин стимулирует дифференцировку и ускоряет пролиферацию коммитированных стволовых клеток эритроидного ряда в костном мозге, кроме того, он увеличивает скорость синтеза гемоглобина в эритроблестах. Ретикулоциты – непосредственные предшественники эритроцитов. В отличие от эритроцитов, в которых при световой микроскопии не выявляются внутриклеточные структуры, в ретикулоцитах обнаружены гранулярные и нитевидные образования. Эти молодые клетки выявляются как в костном мозге, так и в периферической крови. В норме они составляют 5 – 10% от общего числа эритроцитов, при ускорении эритропоэза доля ретикулоцитов возрастает, а при замедлении – снижается. В случае усиленного разрушения эритроцитов доля ретикулоцитов может превышать 50%. При резко ускоренном эритропоэзе в крови могут появляться даже нормобласты (предшественники ретикулоцитов).

Обмен веществ зрелых безъядерных эритроцитов направлен на обеспечение их функции как переносчиков кислорода и на выполнение роли посредников при переносе углекислого газа. Поэтому метаболизм эритроцитов отличается от метаболизма других клеток. Он должен, прежде всего, поддерживать способность эритроцита обратимо связывать кислород, и для этого обмен веществ должен обеспечивать восстановление гема. Двухвалентное железо, содержащееся в геме, постоянно переходит в трехвалентное вследствие спонтанного окисления, и для того, чтобы железо могло связывать кислород, оно должно восстанавливаться в двухвалентное. Ядерные предшественники эритроцитов содержат обычный набор ферментов, необходимый как для получения энергии в результате окислительных процессов, так и для синтеза белков. В зрелых эритроцитах может идти только гликолиз, основным субстратом которого является глюкоза. Главным источником энергии

для эритроцитов, как и для других клеток, является АТФ. Аденозинтрифосфат необходим, в частности, для активного транспорта ионов через мембрану эритроцита, то есть для поддержания внутриклеточного градиента концентрации ионов. В эритроцитах происходит не только образование АТФ в результате гликолиза, в них вырабатываются также восстанавливающие вещества – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), образующийся в ходе пентозного цикла. Первое из них используется для восстановления метгемоглобина в гемоглобин, способный связывать кислород, а второе – для восстановления глутатиона. Глутатион, способный легко окисляться, защищает от окисления и инактивации ряд важных ферментов, содержащих серу, в частности, ферменты, связанные с молекулой гемоглобина и клеточной мембраной. Глутатион – соединение, защищающее сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окислителей. Это природный трипептид, содержащийся в клетках высших организмов. Он образуется из аминокислот и участвует в регулировании окислительно-восстановительного потенциала клетки. Глутатион – небелковый тиол, взаимодействие сульфгидрильной группы которого с реактивной группой лекарственного препарата, определяет образование конъюгатов препарата с глутамином. Повышенное содержание глутатиона обнаруживается в клеточных линиях, резистентных к алкилирующим соединениям (эмбихину, хлорбутину, мелфалану, циклофосфамиду и др.). Являясь выраженным ингибитором свободнорадикального окисления в высоких концентрациях, глутатион способен оказывать прооксидантный эффект при изменении его концентрации. Химические взаимодействия между глутатионом и алкилирующими соединениями катализируются группой ферментов глутатион-S-трансфераз (GST), разные изоформы которых, очевидно, взаимодействуют с разными препаратами, повышая степень детоксикации лекарств. Таким образом, активация этих ферментов может определять резистентность клеток к лекарствам. Ферменты, катализирующие синтез глутатиона в клетке, также могут иметь отношение к лекарственной устойчивости, однако их роль в лекарственной устойчивости опухолевых клеток исследована мало.

Плазматическая мембрана эритроцитов

О плазматической мембране эритроцитов человека известно гораздо больше, чем о любой другой мембране эукариотической

клетки. Такая ситуация сложилась в силу нескольких причин.

1) Эритроциты можно получить в большом количестве, при этом они почти не загрязнены клетками других типов.

2) Поскольку плазматическая мембрана – это единственная присутствующая в эритроцитах мембрана, ее можно выделить в чистом виде, без примеси внутренних мембран.

3) Легко и в большом количестве можно получить «тени» эритроцитов.

4) Мембранные «тени» можно изучать как в поврежденном виде (в этом случае реагенты взаимодействуют с молекулами на обеих сторонах мембраны), так и после самопроизвольного восстановления их целостности, когда реагенты могут взаимодействовать только с внешней поверхностью мембраны.

Мембрана эритроцита представляет собой пластичную молекулярную мозаику, состоящую из белков, липопротеинов и гликопротеинов и, возможно, чисто липидных участков. Толщина ее составляет около 10 нм, она примерно в миллион раз более проницаема для анионов, чем для катионов. Перенос веществ через мембрану совершается в зависимости от их химических свойств разными способами: гидродинамически (путем диффузии), когда вещества, как в растворе, проходят через заполненные водой мембранные поры, или, если вещества растворимы в жирах, путем проникновения через липидные участки. Некоторые вещества способны вступать в легко обратимые связи со встроенными в мембрану молекулами – переносчиками, и в дальнейшем они или пассивно, или в результате так называемого активного транспорта проходят через мембрану. На цитоплазматической поверхности плазматической мембраны эритроцитов находится филаментная сеть, носящая название *мембранного скелета*. Эта сеть ответственна за поддержание формы клеток, а также за подвижность и распределение интегральных мембранных белков. Биохимический анализ мембраны эритроцитов показал, что мембранный скелет состоит из ограниченного числа белков. Основным компонентом мембранного скелета является *спектрин*. На растянутых препаратах теней эритроцитов можно видеть, что спектриновые олигомеры образуют сеть с преобладанием гексагональной организации (рис. 2).

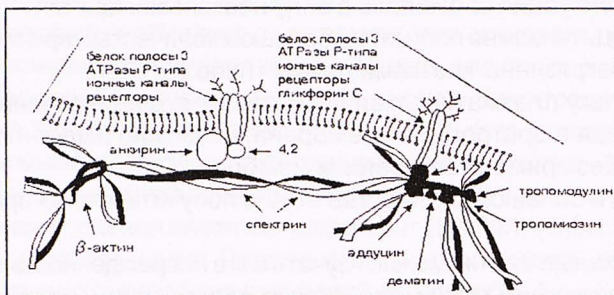


Рис. 2. Организация мембраны эритроцитов

Образующие сеть филаменты имеют длину около 200 нм, что соответствует длине спектринового тетрамера (Т. Byers, D. Brandon, 1985). На интактных препаратах, как длина, так и толщина образующих сеть филаментов меньше и более соответствует димерам спектрина. В узлах сетей находятся короткие актиновые филаменты, с которыми ассоциированы концы молекул спектрина, что и приводит к образованию единой сети. Здесь же локализуется и белок 4.1, необходимый для прикрепления скелета к мембране, так как помимо спектрина он взаимодействует еще с трансмембранным белком гликофорином С. Центральная часть спектринового филамента прикрепляется посредством анкирина к мембране, связываясь с трансмембранным белком полосой 3 (рис. 3).



Рис. 3. Интегральные белки мембраны: гликофорин С и белок полосы 3

Полоса 4.1 – белок цитоскелета эритроцита – связывает спектрин, актин и анкирин. Он экспрессируется в различных тканях позвоночных и обеспечивает присоединение мембранного скелета к мембране за счет связывания с интегральными мембранными белками, в частности, с белком полосы 3 и гликофоринном С (рис. 2). Белок полосы 3 – это транспортный трансмембранный белок, который в пределах липидного бислоя находится в наиболее глобулярной конформации. Его полипептидная цепь пронизывает бислой несколько раз (рис. 3). Молекулярная масса этого белка около 10^4 дальтон и содержит небольшой углевод, выступающий на наружной поверхности клетки. Белок носит название полосы 3, поскольку при электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН) он занимает соответствующее положение относительно других белков. Этот интегральный белок мембраны эритроцита принимает участие в переносе кислорода из легких к тканям и углекислого газа из тканей к легким. Находясь в легких, эритроциты избавляются от углекислого газа путем замены аниона HCO_3^- на анион Cl^- . В мембране есть специальный анионный канал для осуществления, данного процесса. Газообмен может быть заблокирован с помощью специфического ингибитора (например, тамоксифена или гадолиниума), связывающегося с белком, формирующим этот канал. При использовании ингибитора, меченного радиоактивным изотопом, можно идентифицировать в мембране эритроцитов белок, образующий ионный канал. Таким белком оказался белок полосы 3. Пассивный транспорт полярных молекул через неполярный бислой трансмембранным белком полосы 3 происходит следующим образом: например, белок полосы 3 (или его димер) мог бы сформировать гидрофильный канал необходимого размера и заряженный соответствующим образом, что позволило бы ионам Cl^- и HCO_3^- перетекать через мембранный бислой по градиентам их концентраций. Однако маловероятно, что подобный транспорт может осуществлять молекула гликофорина С, которая пронизывает бислой в виде простой α -спирали. Можно полагать, что белки, непосредственно участвующие в активном или пассивном транспорте полярных молекул через мембраны, по способу ассоциации с липидным бислоем гораздо больше похожи на белок полосы 3, чем на гликофорин С.

Для того чтобы понять механизм функционирования транспортных белков, необходима точная информация об их трехмерной

структуре в составе бислоя. Единственный мембранный транспортный белок, для которого подобные детали известны, это бактериородопсин. Интегральный мембранный белок полосы 3 является переносчиком анионов ($\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ анионо-обменник, AE1). Примерно 40% всех мономеров белка полосы 3 в одном эритроците (около 400 тысяч молекул) характеризуется ограниченной вращательной подвижностью, что, по-видимому, вызвано взаимодействием белка полосы 3 с цитоскелетом. Было установлено, что для связывания анкирина с белком полосы 3 необходимы также первые 79 аминокислотных остатков в N-концевой части молекулы белка полосы 3, так как делеция этого участка устраняет связывание анкирина, характеризующееся высоким сродством. Таким образом, анкирин взаимодействует как минимум с двумя участками молекулы белка полосы 3. По-видимому, анкирин связывается не с димерами (как считалось ранее), а преимущественно с тетрамерами белка полосы 3. Кроме того, в результате диссоциации тетрамеров белка полосы 3 на димеры исчезает большинство анкирин-связывающих участков, расположенных на мембране эритроцита: в частности, утрачиваются все участки связывания анкирина с низким сродством (обеспечивающие быструю фазу связывания анкирина) и около половины участков связывания с высоким сродством (опосредующие медленную фазу связывания анкирина). Гликофорин – это трансмембранный гликопротеин, состоящий из 131 аминокислотного остатка. Большая часть его массы находится на наружной поверхности мембраны, где локализован и его гидрофильный N-концевой участок. С этой областью белковой молекулы связаны 16 отдельных олигосахаридных боковых цепей, в которых в сумме содержится около 100 остатков сахаров, что составляет примерно 60% массы молекулы гликопротеина. Фактически подавляющую часть углеводов клеточной поверхности (включая более 90% сиаловой кислоты и, следовательно, большую часть всех отрицательных зарядов клеточной поверхности) несут на себе молекулы гликофорина. Гидрофильные C-концевые хвосты этих молекул погружены в цитоплазму, а гидрофобный α -спиральный участок длиной около 20 аминокислотных остатков пронизывает неполярный бислой. Благодаря вязкоэластическим свойствам белково-липидной мембраны нормальный эритроцит способен легко изменять свою форму под воздействием внешних сил. Именно поэтому эритроциты проходят через капилляры, внутренний диаметр которых меньше поперечника сво-

бодного эритроцита. Вследствии такой пластичности эритроцитов относительная вязкость крови в мелких сосудах значительно меньше, чем в крупных. Это свойство эритроцитов обусловлено наличием в них гемоглобина А. При некоторых наследственных гемоглобинопатиях эритроциты становятся более жесткими, что нарушает микроциркуляцию.

1.4. Лейкоциты и их адгезия к сосудистой стенке, связь с гемостазом

Адгезия (прилипание) лейкоцитов к сосудистой стенке, вызванная продуктами окисления липопротеинов низкой плотности, бактериальными липополисахаридами, цитокинами или другими агонистами, имеет ряд последствий, важных не только для развития воспалительных реакций, но и для повышения риска тромбообразования. Этот процесс служит причиной нарушения взаимодействия между эндотелиоцитами, что может приводить не только к повышению проницаемости сосудов, но и к облегчению доступа прокоагулянтных факторов к субэндотелиальным структурам, тем самым при определенных условиях существенно повышая возможность развития процесса свертывания крови. Кроме того, адгезированные лейкоциты способны повышать протромботическую активность сосудистой стенки, возможно, путем потенцирования продукции фактора агрегации тромбоцитов эндотелиальными клетками, высвобождением цитокинов из активированных клеток и/или прямой активацией эндотелиоцитов адгезированными лейкоцитами. Следствием всех этих процессов является повышение экспрессии тканевого фактора клетками эндотелия.

1.5. Цитокины и иммунная система

Все клетки иммунной системы имеют определенные функции и работают в четко согласованном взаимодействии, которое обеспечивается специальными биологически активными веществами – *цитокинами* – регуляторами иммунных реакций. Цитокинами называли специфические белки, с помощью которых разнообразные клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий. Набор и количество цитокинов, действующих на рецепторы клеточной поверх-

ности, – «цитокиновая среда» – представляют собой матрицу взаимодействующих и часто меняющихся сигналов. Эти сигналы носят сложный характер из-за большого разнообразия цитокиновых рецепторов и из-за того, что каждый из них может активировать или подавлять несколько процессов, включая свой собственный синтез и синтез других цитокинов, а также образование и появление на поверхности клеток цитокиновых рецепторов. Обнаружено более сотни разнообразных цитокинов. Важным классом таких молекул является группа с собирательным названием *факторы роста*, к которой относятся белки, передающие сигнал к размножению (хотя могут происходить и другие ответы). Цитокины являются важными элементами взаимодействия разных лимфоцитов между собой. Именно посредством цитокинов Т-хелперы помогают координировать работу разнообразных клеток, задействованных в иммунной реакции. С момента открытия в 1970-х годах интерлейкинов до настоящего времени обнаружено более 20 биологически активных веществ. Различные цитокины регулируют пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. Но если влияние цитокинов на указанные процессы изучено довольно хорошо, то данные по действию цитокинов на апоптоз появились сравнительно недавно. Их следует учитывать и при клиническом использовании цитокинов. Параллельно с открытием факторов роста было идентифицировано несколько экстраклеточных сигнальных белков, взаимодействующих с клетками иммунной системы. Это локальные пептидные гормоны, регулирующие парокринную и аутокринную функции (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли, TNF). В связи с тем, что они активировали или модулировали пролиферативные свойства клеток этого класса, они были названы иммуноцитокинами. После того, как стало известно, что эти соединения взаимодействуют не только с клетками иммунной системы, их название сократилось до цитокинов. Цитокины включают в себя некоторые факторы роста, такие как интерфероны, TNF, ряд интерлейкинов, колониестимулирующий фактор (CSF) и многие другие (табл. 2).

Таблица 2.

Основные источники и эффекты некоторых цитокинов

Цитокин	Основной источник	Основное биологическое действие
IL-1	Макрофаги	Медиатор острой фазы воспаления; усиливает иммунный ответ
IL-2	T-лимфоциты	Обеспечивает активацию и рост T-лимфоцитов
IL-3	T-лимфоциты	Гемопоэтический фактор роста, «мультиколониестимулирующий фактор»
IL-4	T-лимфоциты	Действует на B- и T-лимфоциты, стимулирует клеточные факторы роста; способствует переключению изотипа IgE
IL-5	T-лимфоциты	Фактор роста B-лимфоцитов, стимулирует продукцию IgA; обеспечивает рост и дифференцировку эозинофилов
IL-6	Макрофаги, T-лимфоциты	Фактор дифференцировки B-лимфоцитов, белок острой фазы воспаления
IL-7	Стромальные клетки тимуса и селезенки	Фактор роста юных T- и B-лимфоцитов
Цитокин	Основной источник	Основное биологическое действие
TNF	Макрофаги, T-клетки, тучные клетки, NK-клетки	Похож на IL-1, но обладает большей противоопухолевой активностью
IFN- α IFN- β IFN- γ	B-лимфоциты, макрофаги Фибробласты, эпителиальные клетки T-лимфоциты	Противовирусная и противоопухолевая активность; активация макрофагов, повышение цитотоксичности лимфоцитов и NK-клеток
GM-CSF	T-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки	Фактор роста гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов; активирует фагоцитарную активность нейтрофилов; повышает эозинофил-опосредованную цитотоксичность; способствует высвобождению гистамина из базофилов

Примечание: IL – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухолей; IFN – интерферон; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; NK-клетки естественные киллеры.

Межклеточная сигнализация в иммунной системе осуществляется путем непосредственного контактного взаимодействия клеток или с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий. При изучении дифференцировки иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, а также механизмов межклеточного взаимодействия, формирующих иммунный ответ, была открыта большая и разнообразная группа растворимых медиаторов белковой природы – молекул-посредников («белков связи»), участвующих в межклеточной передаче сигналов и названных в последующем цитокинами. Гормоны обычно исключают из этой категории на основании эндокринного (а не паракринного или аутокринного) характера их действия. Вместе с гормонами и нейромедиаторами они составляют основу языка химической сигнализации, путем которой в многоклеточном организме регулируется морфогенез и регенерация тканей. В положительной и отрицательной регуляции иммунного ответа им принадлежит центральная роль. Основная биологическая активность цитокинов – регуляция иммунного ответа на всех этапах его развития, в которой они играют центральную роль. В целом вся эта большая группа эндогенных регуляторов обеспечивает самые разнообразные процессы, такие как:

- пролиферация и дифференцировка предшественников функционально активных иммунокомпетентных клеток,
- хемотаксис,
- изменение экспрессии антигенов и различных маркеров,
- переключение синтеза иммуноглобулинов,
- индукция цитотоксичности у макрофагов,
- формирование очага воспаления.

Образование и высвобождение этих высокоактивных молекул происходит кратковременно и четко регулируется. Цитокины, которые синтезируются лимфоцитами и являются регуляторами пролиферации и дифференцировки, в частности, гематопозитических клеток и клеток иммунной системы, называют также *лимфокинами*. Они включают в себя интерлейкины (IL) – (от inter – между, leukins – белые клетки крови), интерфероны и колоний стимулирующие факторы. IL продуцируются и действуют на белые клетки крови. Колонистимулирующие факторы – (гранулоцит макрофаг, например) стимулируют гематопоз, процесс превращения предшественников в белые и красные клетки крови. Некоторые цитокины регулируют пролиферацию нервных клеток и экспрессию генов в них.

Кроме того, выделяют еще несколько групп цитокинов: гематопозитины, интерфероны, TNF-родственные молекулы, члены суперсемейства иммуноглобулинов и *хемокины*. Многие тяжелые заболевания приводят к значительному повышению уровня ИЛ-1 и ФНО альфа. Эти цитокины способствуют активации фагоцитов, их миграции в место воспаления, а также высвобождению медиаторов воспаления – производных липидов, то есть простагландина E_2 , тромбоксанов и фактора активации тромбоцитов. Кроме того, они прямо или опосредованно вызывают расширение артериол, синтез адгезивных гликопротеидов, активируют Т- и В-лимфоциты. ИЛ-1 запускает синтез ИЛ-8, способствующий хемотаксису моноцитов и нейтрофилов и выходу ферментов из нейтрофилов.

1.6. Цитокиновые рецепторы

Выделяют два класса рецепторов к цитокинам: 1) рецепторы цитокиновые семейство-SWISS и 2) рецепторы цитокиновые семейство-SITE. Хотя цитокины подразделяются по гомологии на несколько больших семейств, между индивидуальными цитокинами или их группами существует лишь небольшое сходство на уровне ДНК. Гораздо легче сгруппировать цитокины по характеру их трехмерной структуры, и такое подразделение цитокинов четко отражает сходство клеточных рецепторов к ним. Наиболее крупное семейство цитокиновых рецепторов характеризуется наличием в составе молекул внеклеточных участков с гомологичной последовательностью длиной примерно в 200 аминокислотных остатков. К этому суперсемейству относятся рецепторы к интерлейкинам (от ИЛ-2 до ИЛ-12). В него же входят рецепторы для гуморальных факторов (гормона роста и пролактина), действующих преимущественно вне иммунной системы. Второе по величине семейство объединяет рецепторы ко всем интерферонам, а также рецепторы к ИЛ-1альфа и ИЛ-1бета. Это семейство входит как составная часть в иммуноглобулиновое суперсемейство. Цитокиновые рецепторы третьего семейства связывают лимфотоксин и ряд цитокинов, в том числе фактор роста нервов (ФРН). Большинство цитокиновых рецепторов – это мембранные гликопротеины 1 типа, состоящие из одного единственного домена. Однако действительно функциональные рецепторы состоят, как правило, из двух или большего числа субъединиц, некоторые из них могут иметь одинаковую структуру даже у различных по специфичности рецепторных комплексов. Эти рецеп-

торы не имеют собственных киназных доменов, но фосфорилируются по остаткам тирозина Jak-тирозинкиназами. К фосфотирозинам рецепторов присоединяются молекулы белков, известных под общим названием белки STAT (Signal transducers and activation of transcription). Клонирование восьми рецепторов к цитокинам показало большую гомологию их аминокислотных последовательностей, что позволяет предположить, что они принадлежат к одному или двум генным семействам. Как и другие клеточные рецепторы, рецепторы цитокинов состоят из 3-х доменов, структура трансмембранного домена является уникальной (рис. 4). Внеклеточные домены рецепторов IL-1, IL-6 и гамма-интерферона содержат последовательности гомологичные иммуноглобулинам.



зало большую гомологию их аминокислотных последовательностей, что позволяет предположить, что они принадлежат к одному или двум генным семействам. Как и другие клеточные рецепторы, рецепторы цитокинов состоят из 3-х доменов, структура трансмембранного домена является уникальной (рис. 4). Внеклеточные домены рецепторов IL-1, IL-6 и гамма-интерферона содержат последовательности гомологичные иммуноглобулинам.

Рис. 4. Класс рецепторов, связывающих некоторые интерлейкины и эритропоэтины. Эти рецепторы содержат четыре консервативных остатка цистеина и аминокислотную последовательность типа: W-S-X-W-S (Дж. М. Фаллер, Д. Шилдс, 2003)

Это предполагает наличие вспомогательных молекул на клеточной поверхности для формирования высокоафинных рецепторов. Передача сигналов рецепторами цитокинов (рис. 5).

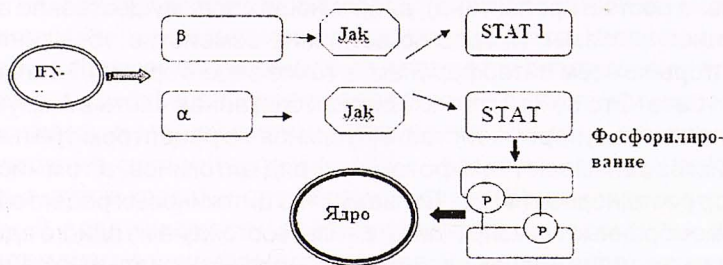


Рис. 5. Упрощенная схема передачи сигнала от рецептора гамма-интерферона с использованием Jak-STAT пути. Две субъединицы

цы рецептора ассоциированы с Jak- тирозинкиназами. Активированный при связывании интерферона рецепторный комплекс фосфорилирует STAT белки, которые димеризуются и транслоцируются в ядро, где активируют соответствующие гены.

Общая характеристика интерлейкинов

Это большая группа цитокинов (от ИЛ-1 до ИЛ-18), синтезируемых в основном Т-клетками, но в некоторых случаях также мононуклеарными фагоцитами или другими типами клеток. Интерлейкины обладают разнообразными функциями, но большинство их стимулирует другие клетки для деления или дифференцировки, при этом каждый из них действует на отдельную, ограниченную группу клеток, экспрессирующих специфичные для данного интерлейкина рецепторы. Это растворимые пептиды, сильные иммунорегуляторы локального действия; активируют Т-клетки. Функции интерлейкинов связаны с активностью других физиологически активных пептидов и гормонов, и в том числе эндотелина, пролактина, брадикинина.

Фактор активации тромбоцитов

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ – тромбоцитоактивирующий фактор) – образуется в различных клетках организма и относится к веществам с сильным биологическим действием (стимулирует агрегацию тромбоцитов). ФАТ синтезируется в тучных клетках, нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, эозинофилах и тромбоцитах. Базофилы этот фактор не вырабатывают. У млекопитающих ФАТ регулирует жизненно важные системы организма, такие как сердечно-сосудистая, иммунная, репродуктивная и центральная нервная. ФАТ является одним из ключевых регуляторов межклеточных взаимодействий и участвует в работе сложного ансамбля клеточных биорегуляторов, включающих простагландины, лейкотриены, TNF, интерлейкины, гистамин, серотонин и другие. Установление химической структуры фосфолипидного ФАТ в 1979 г. привело впоследствии к открытию новых биологических механизмов клеточной регуляции, осуществляемых данным уникальным фосфолипидом. Ингаляция фактора активации тромбоцитов вызывает сильный бронхоспазм, эозинофильную инфильтрацию слизистой дыхательных путей и повышение реактивности бронхов, которая может сохраняться в течение нескольких недель после однократной ингаляции. Из *дерева гинкго* выделен ряд алкалоидов – природных ингибиторов фактора активации тромбоцитов. В настоящее время

на их основе разрабатываются новые лекарственные средства. Роль фактора активации тромбоцитов в патогенезе аллергических реакций немедленного типа заключается в том, что он стимулирует *агрегацию тромбоцитов* с последующей активацией фактора XII (фактора Хагемана). Активированный фактор XII, в свою очередь, стимулирует образование кининов, наибольшее физиологическое значение из которых имеет брадикинин.

Лейкоциты: влияние эйкозаноидов

Эйкозаноид -(греч. Eikos – двадцать) – термин, применяемый ко всем C_{20} -жирным кислотам. Многие окисленные эйкозаноиды образуются в процессе биосинтеза из арахидоновой кислоты (АК), самой распространенной в мембранах млекопитающих C_{20} -полиненасыщенной жирной кислоты. Окисленные эйкозаноиды разделяют на две группы. Первая группа включает *простагландины* (PG) и тромбоксаны (ТХА). Вторая группа состоит из *лейкотриенов* (липоксигеназные продукты). Эти оба семейства веществ представляют собой гормоноподобные молекулы; они обладают сильным, хотя и коротким действием и эффективны в очень низких концентрациях (10^{-10} – 10^{-12} М). Исследование влияния эйкозаноидов на клетки белой крови показало, что PGI_2 достоверно угнетает прокоагулянтную активность моноцитов. Это в определенной степени предотвращает индукцию ряда реакций свертывающей системы крови. Тромбогенность моноцитов могут снижать и другие оксипирины. Однако липоксигеназный метаболит из тромбоцитов стимулирует прокоагулянтную активность моноцитов, способствуя выявлению на поверхности этих клеток тканевого фактора. Метаболиты АК принимают участие и в регуляции продукции цитокинов. По-видимому, объем синтеза TNF и IL-1 моноцитами определяется соотношением образования в этих клетках PGE_2 и TXA_2 , причем тромбоксан A_2 увеличивает способность неадгезированных моноцитов синтезировать цитокины. Простаглицин ингибирует высвобождение из моноцитов и макрофагов цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1.

1.7. Межклеточные взаимодействия и гемостаз

Взаимодействие тромбоцитов и полиморфно-ядерных нейтрофилов в местах сосудистой травмы может способствовать тромбогенезу при этом адгезия данных клеток друг к другу провоцирует

трансцеллюлярный обмен медиаторами и промежуточными метаболитами. Для осуществления такого процесса необходима экспрессия на поверхности тромбоцитов Р-селектина, ответственного за «узнавание» кровяных пластинок полиморфноядерными нейтрофилами. Снижение реактивности тромбоцитов влечет за собой уменьшение поверхностного выявления этих рецепторов и, следовательно, предотвращает активацию коагулологического каскада в результате взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами. Р- и Е-селектины появляются на поверхности клеток эндотелия венул под влиянием таких цитокинов, как интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей. С этими выступающими молекулами связываются оказавшиеся рядом лейкоциты, поскольку их углеводный «покров» содержит комплементарные структуры. Присоединившись к стенке венулы, лейкоцит может покинуть кровеносное русло, проникнув между смежными эндотелиальными клетками. Р- и Е-селектины присутствуют на эндотелиальных клетках в разное время и «вербуют» лейкоциты разных типов. В эндотелиальных клетках имеется внутренний запас Р-селектина, который они могут мобилизовать, то есть вывести на свою поверхность в течение буквально нескольких минут после начала инфекционного процесса. Следовательно, Р-селектин способен привлекать лейкоциты, действующие на самых ранних стадиях иммунной защиты. Напротив, Е-селектин синтезируется в эндотелиальных клетках лишь тогда, когда в нем возникает необходимость, так что на его появление требуется значительно больше времени. Наиболее важную роль этот селектин, по-видимому, играет примерно через четыре часа после начала инфекции; затем его активность постепенно сходит на нет. Р-селектин – адгезивная молекула, способствующая взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами. Семейство селектинов включает в себя еще Е-селектин и L-селектин. Р-селектин локализуется в альфа-гранулах и тельцах *Weibel-Palade* эндотелиальных клеток сосудов. При воздействии стимулирующих факторов (LDL – low density lipoprotein; окислительные радикалы, тромбин, цитокины) Р-селектин мгновенно устремляется к поверхности клетки. Повышенная экспрессия Р-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках и это позволяет предполагать роль Р-селектина в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца. Р-селектин (ранее обозначавшийся GMP-140 и PADGEM), в отличие от L-селектина, обнаруживается в основном в эндотелиальных клетках венул, причем лишь тогда, когда он и Е-селектин

активно привлекают лейкоциты. Это молекула селектин-лектинового семейства, 140 кД белок, найденный в тромбоцитах и клетках эндотелия. Он быстро мобилизуется под действием тромбина. Тромбин индуцирует экспрессию Р-селектина на поверхности нейтрофилов и моноцитов. Этот белок обеспечивает адгезию нейтрофилов и моноцитов. Он играет роль во взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Р-селектин экспрессируется на эндотелии тромбоцитов. Благодаря Р-селектину циркулирующие опухолевые клетки, несущие углеводные лиганды к нему, могут осуществлять контакты с эндотелиальной выстилкой сосуда, а также с активированными тромбоцитами в начальной стадии их агрегации (последнее является важным звеном в инвазии сосудистой стенки и последующей экстравазации опухолевых клеток). Таким образом, в циркулирующей крови имеются клетки и широкий спектр веществ, включая гормоны, простагландины, белки-транспортёры, белки-рецепторы и белки-лиганды. Все они могут активировать клетки крови, которые в свою очередь изменяют свои механические свойства, такие как *деформируемость* в потоке, *адгезивность* и *агрегация*. Все это может самым существенным образом сказаться на *реологическом состоянии* крови в целом, ее текучести и транспортном потенциале, а также в иммунных реакциях и экстравазации опухолевых клеток.

Библиографический список

1. Фаллер, Д.М. Молекулярная биология клетки [Текст]. – М. : БИНОМ-Пресс, 2003. -272 с.
2. Элиот, В., Элиот, Д. Биохимия и молекулярная биология [Текст]. – М. : Издательство НИИ биомедицинской химии РАМН. – 1999. – 372 с.
3. Эккерт, Р., Ренделл, Д., Огастин, Дж. Физиология животных. Механизмы адаптации [Текст]. – М. : Мир. – 1991.- 424 с.
4. Левтов, В.А., Ригерер, С.А., Щадрина, Н.Х. Реология крови [Текст]. – М. : Медицина.- 272с.
5. Албертс, Б., Брей, Д., Льюис, Дж. и др. Молекулярная биология клетки [Текст]. -М. :Мир, 1986. – Т. 1-5.
6. Ткачук, В. А. Гормональная регуляция транспорта Ca^{2+} в клетках крови и сосудов [Текст] // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. – 1998. – Т. 84.- №10. – С. 1006 – 1018.
7. Федоров, Н.А. Биохимия эритроцитов [Текст] // Нормальное кроветворение и его регуляция. – М.:Медицина, 1976. – С. 159-186.
8. Теппермен, Дж., Теппермен, Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы [Текст]. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
9. Byers, T.J., Brandon D. Visualization of the protein associations in the erythrocyte membrane skeleton. PNAS 82:6153-6157, 1985.
10. Goldwasser, E. Erythropoietin and differentiation of red blood cells // Feder. Proc., 1975, vol.34, p.2285-2292.
11. Houslay, M.D., Stanley K.K. Dynamics of Biological Membranes. John Wiley & Sons.- 1982. – 356 pp.
12. Lodish, H. Molecular Cell Biology. Scientific American Books. – 1995. – 567 pp.

Пока математический закон отражает реальную действительность, он не точен; как только математический закон точен, он не отражает реальную действительность
А. Эйнштейн

Глава 2. ОБЩИЕ АСПЕКТЫ РЕОЛОГИИ ЖИДКОСТЕЙ

2.1. Основы механики жидкостей

Жидкости, в том числе и кровь, можно рассматривать как сплошную среду (*continuum*). Отличительной особенностью непрерывной среды является то, что расстояния, на которых изменяются ее усредненные свойства, значительно больше, чем межмолекулярные расстояния в ее молекулярной организации. При таком подходе среду можно мысленно разбить на ряд элементарных объемов и в каждом из них применить законы механики частиц. Прежде всего, необходимо установить, какие силы действуют на каждый элемент жидкости. Динамический анализ включает определение рабочих сил, создающих положительное ускорение массы жидкости, сил сопротивления, а также действие отклоняющих и восстанавливающих сил. Кроме того, полный динамический анализ предполагает рассмотрение дальнедействующих и близкодействующих сил. Все элементы жидкости подвергаются действию сил на больших расстояниях (объемные и массовые силы). Иногда их называют *дистантные силы*. К последним относятся силы гравитационного и электромагнитного происхождения. Проявление электромагнитной силы зависит от таких величин, как электрический заряд, тогда как гравитационная сила определяется только массой элемента жидкости. Следовательно, величина гравитационной силы (G) для данного объема жидкости V в момент времени t при плотности жидкости ρ будет равна ρVg .

2.2. Гидростатическое давление

В покоящейся жидкости напряжения сводятся к одному только давлению. Здесь же легко убедиться в том, что при любом перемещении точки измерения в горизонтальном направлении давление не меняется; оно зависит только от расположения этой точки относительно свободной поверхности жидкости в сосуде. По мере увеличения глубины (d) давление растет (рис. 6), поскольку его величина определяется следующим соотношением:

$$P = \rho dg, \quad (1)$$

где d – глубина, g – гравитационная постоянная, ρ – плотность жидкости.

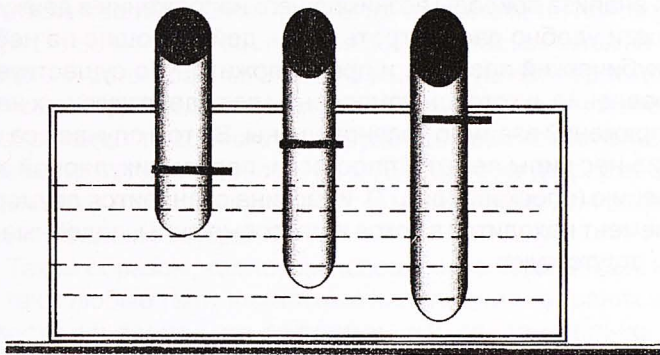


Рис. 6. Разная величина гидростатического давления (отмеченная горизонтальной полоской на трубке) в покоящейся жидкости, при погружении в нее тел на разную глубину

Давление, определяемое вышеприведенным уравнением, называется *гидростатическим*, поскольку оно вычисляется для покоящейся жидкости. Это уравнение служит основой для широко применяемого метода измерения давления. Физическая сущность этого измерения заключается в следующем, если два сосуда, наполненные газом под разным давлением, соединить с U-образной трубкой, заполненной жидкостью известной плотности, то уровни жидкости в ветвях трубки будут различаться на высоту h . Величину разности давления при этом можно прямо получить из уравнения $P = \rho gh$. Для измерения давления широко используют две жид-

кости – воду (плотность $1000 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$) и ртуть ($13600 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$). В результате давление измеряют в таких единицах как мм вод. ст. и мм рт. ст., имея в виду соответствующую высоту водного или ртутного столба. Для удобства применяют единую величину давления, принятую в международной системе единиц (СИ) – *ньютон* на квадратный метр или $\text{кг}\cdot\text{м}^{-1}\cdot\text{с}^{-2}$. Соотношение между этой величиной и другими единицами измерения давления следующие:

$$1 \text{ см вод. ст.} = 98,1 \text{ Н}\cdot\text{м}^{-2}$$

$$1 \text{ мм рт. ст.} = 133,3 \text{ Н}\cdot\text{м}^{-2}$$

2.3. Напряжение, возникающее в движущейся жидкости; понятие вязкости

Для анализа природы возникающего напряжения в движущейся жидкости удобно рассмотреть силы, действующие на небольшой ее кубический элемент, и предположить, что существует такое направление, в котором компоненты всех действующих на элемент напряжений взаимно уравновешены. В этом случае все интересующие нас силы лежат в плоскости, перпендикулярной этому направлению (плоскость рис. 7), и картина становится двумерной. Пусть элемент находится в покое и массовые силы, подобные силе тяжести, отсутствуют.

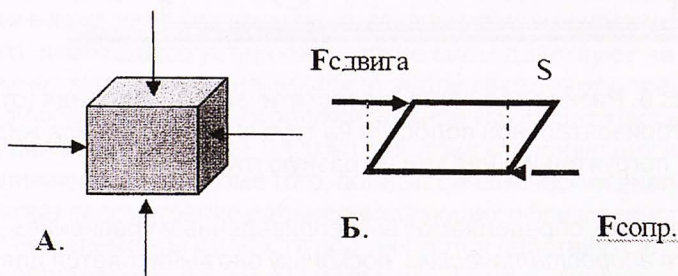


Рис. 7. Деформация небольшого кубического элемента (всестороннее сжатие, А) и при сдвиге (Б) под действием силы F на расстояние S

Ввиду того, что давление не зависит от ориентации, а в данном случае – и от расположения поверхности, на которую оно действует, направленные внутрь напряжения на каждой грани кубика

будут одинаковы (рис. 7А). Эти напряжения взаимно уравновешены и не деформируют кубический элемент никаким иным способом, кроме всестороннего сжатия, которое, однако, произойдет только в том случае, если жидкость сжимаема. Мы же в дальнейшем будем считать ее практически несжимаемой (относительно условий, при которых такое предположение справедливо). Давление, приложенное равномерно по поверхности небольшого элемента жидкости, не сможет ни изменить его форму, ни препятствовать этим изменениям. Однако если нормальные напряжения на гранях куба не равны, то они, несомненно, приведут к деформациям. Допустим теперь, что силы, приложенные к одной паре противоположных граней кубика (рис. 7Б), равны и направлены наружу (то есть напряжения растягивающие), а силы, приложенные к двум другим противоположным граням, равны им по величине, но направлены внутрь (то есть напряжения сжимающие). Так как силы на противоположных гранях равны, элемент в целом не приобретает ускорения и его центр масс остается неподвижным. Тем не менее, система напряжения подобного рода будет деформировать кубик таким образом, как это показано на рис. 7Б. Такие же деформации будут иметь место и в том случае, когда напряжения для всех плоскостей направлены внутрь.

Таким образом, как неуравновешенные нормальные напряжения, так и любые тангенциальные напряжения на гранях элемента жидкости приводят к его *деформации* и, следовательно, к движению. В общем случае элемент будет двигаться и вращаться как целое и деформироваться; однако ясно, что деформации могут быть связаны только с системой напряжений, отличных от давления. Как уже отмечалось, все напряжения, отличные от давления, обязаны своим происхождением *вязкости*. Основной чертой вязкой жидкости является ее способность прилипать к стенке даже в том случае, если трубка изготовлена из водоотталкивающего материала. Прилипшие слои, с одной стороны, увлекаются движущимся цилиндром (в ротационных вискозиметрах), а с другой – тормозятся неподвижным цилиндром. В результате устанавливается распределение скоростей, мало отличающееся от линейного. Исаак Ньютон выдвинул гипотезу, согласно которой сила касательного трения (дефицита скольжения) определяется следующим выражением:

$$\tau = \mu(V/h), \quad (2)$$

где μ – константа, не зависящая ни от скорости, ни от величины зазора (она характеризует физические свойства жидкости и называется *динамической вязкостью*); V – скорость движения жидкости (линейная скорость вращения наружного цилиндра в вискозиметре типа «цилиндр в цилиндре»); h – высота щели (или зазора), где осуществляется течение. Гипотеза Ньютона оказалась справедливой почти для всех жидкостей. Описанное выше течение называется течением Куэтта. В вискозиметре с коаксиальными цилиндрами как раз и реализуется течение этого типа. Этим вискозиметром можно определить вязкость различных жидкостей.

Таким образом, при перемещении соприкасающихся твердых поверхностей друг относительно друга возникает противодействующая движению сила трения. Аналогично при движении жидкости, сопровождающемся местной деформацией ее элементарных объемов, возникают вязкие напряжения, которые препятствуют деформации. Абсолютная величина вязких напряжений зависит от скорости деформации. Например, тело, перемещающееся с большой скоростью в жидкости, вызывает более быструю деформацию ее элементов, чем тело, движущееся медленно. Поэтому и возникающие вязкие напряжения в первом случае больше, и такое тело испытывает большее сопротивление. Почти во всех обычных жидкостях напряжения прямо пропорциональны скорости деформации. Напряжение на поверхности направлено в противоположную сторону и такое же по абсолютной величине (третий закон Ньютона). Поскольку напряжение равно силе на единицу поверхности, а градиент скорости – это величина, обратная времени и измеряемая в $1/c = c^{-1}$, то следует, что вязкость η измеряется в $кг \cdot м^{-1} \cdot c^{-1}$. Тангенциальное напряжение подобного типа обычно называют *сдвиговым* напряжением, или *напряжением сдвига*, так как оно связано с движением, при котором соседний слой жидкости скользит (сдвигается) относительно другого (рис. 8). Градиент скорости в жидкости называют *скоростью сдвига*. Жидкости, в которых напряжение всюду прямо пропорционально местной скорости сдвига, то есть жидкости, обладающие постоянной вязкостью, называются *ньютоновскими*. Сюда могут быть отнесены многие обычные среды, как то: воздух, вода, спирты, глицерин, ртуть и т. д. Однако нередко встречаются жидкости, в частности такие, в которых растворены крупные молекулы (например, белки, полисахариды и др.), с вязкостью, зависящей от скорости сдвига. Имеются также вещества (подобные крему), которые начинают течь, только если напряже-

ние сдвига становится выше определенной критической величины (пределного напряжения сдвига – τ_0), а при меньших напряжениях ведут себя как упругие тела. Кроме того, есть и вещества (подобные простой оконной замазке), которые при длительно поддерживаемых невысоких тангенциальных напряжениях обладают текучестью (примером может служить деформация замазки, лежащей на ровной поверхности, под действием собственного веса). Все эти жидкости называются *неньютоновскими*. В определенном диапазоне напряжений и скоростей сдвига *кровь* также проявляет неньютоновские свойства: ее вязкость изменяется при варьировании величины и скорости сдвига. В крупных артериях и венах проявление неньютоновости крови весьма незначительны. Поэтому при анализе течения крови в этих сосудистых регионах ее можно рассматривать как *ньютоновскую жидкость*. При описании движения крови в системе сосудов микроциркуляции такой упрощенный подход невозможен.

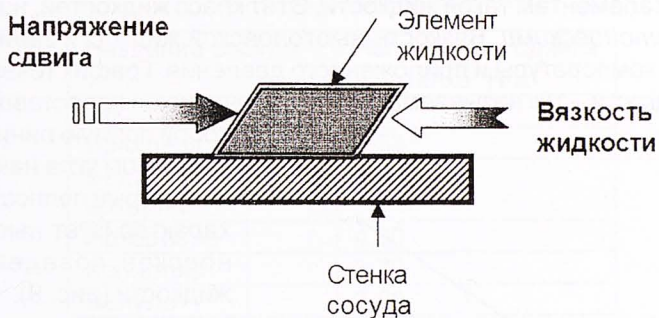


Рис. 8. Действие напряжения сдвига на элемент жидкости, расположенный в сосуде ($\tau = [\Delta P \cdot r]/2L$) против вязкой силы, оказывающей сопротивление сдвигу

Необходимо иметь в виду, что для любого течения жидкости уравнение движения каждого ее элемента (основное уравнение динамики) может быть представлено в виде второго закона Ньютона:

$a = F/m$ или Масса \times Ускорение = Массовая сила + Сила, обусловленная градиентом давления + вязкая сила. (3)

Поскольку напряжение сдвига пропорционально скорости сдвига, то уравнение связывает динамические характеристики (гради-

ент давления и массовую силу) с кинематическими (изменение скорости во времени – *ускорение* элемента жидкости и изменение скорости его движения в пространстве – *со скоростью сдвига*).

2.4. Ламинарное (пуазейлевское) течение в трубке

Для моделирования ламинарного течения используют следующие предположения:

- 1) Жидкость течет по очень длинной горизонтальной трубке, и эта трубка имеет круглое поперечное сечение диаметром d .
- 2) Начало и конец трубки соединены с достаточно большими резервуарами.
- 3) Силы сопротивления ее движению пропорциональны величине вязкого трения.

Имеется ряд жидкостей (например, плазма крови) с постоянной величиной вязкого сопротивления (вязкость). Оно независимо от изменений скорости течения или величины напряжения, приложенного к элементам такой жидкости. Этот класс жидкостей, называют *ньютоновскими*. Вязкость ньютоновской жидкости зависит только от температуры и приложенного давления. График течения такой жидкости – так называемая «кривая течения» – представляет

собой прямую линию с тангенсом угла наклона, который полностью характеризует ньютоновское поведение жидкости (рис. 9).

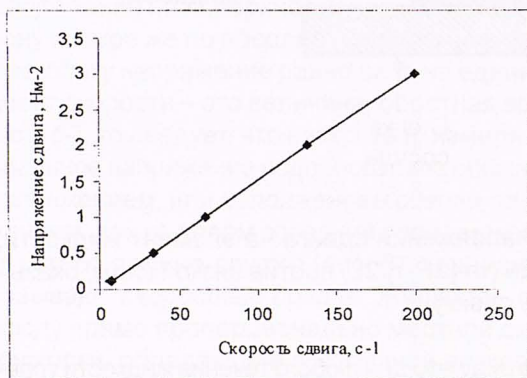


Рис. 9. Кривая течения ньютоновской жидкости (отношение напряжения к скорости сдвига: диаграмма Excel)

Сила, приложенная к элементу жидкости, направлена тангенциально, и она создает напряжение, необходимое для перемещения жидкости. Это напряжение называют *напряжением сдвига* (τ). Возникающий при этом градиент скорости в жидкости является *скоростью сдвига* (γ). Напряжение сдвига вычисляется по формуле:

$$\tau_w = \Delta P \cdot r / 2L, \quad (4)$$

где, τ_w – напряжение сдвига, ΔP – величина приложенного давления, r – радиус сосуда (трубки), L – длина сосуда. При пуазейлевском течении жидкости со средней скоростью \dot{U} напряжение сдвига на стенке трубки будет зависеть от вязкости этой жидкости:

$$\tau_w = 8\eta \dot{U} / d, \quad (5)$$

где η – вязкость жидкости, d – диаметр трубки.

Напряжение сдвига, превышающее $40 \text{ Н} \cdot \text{м}^{-2}$, может повреждать слой эндотелиальных клеток, образующих внутреннюю выстилку кровеносного сосуда. Однако, при обычных условиях кровотока напряжение сдвига в кровеносных сосудах значительно меньше этой величины (табл. 3).

Таблица 3.

Напряжение сдвига на стенке различных сосудов системы кровообращения*

Название сосуда	Напряжение сдвига на стенке, $\text{Н} \cdot \text{м}^{-2}$
Восходящая аорта	0,43
Брюшная аорта	0,53
Бедренная артерия	0,80
Артериола	4,80
Капилляр	3,70
Венула	3,00
Нижняя полая вена	0,64
Легочный ствол	0,28

* – К. Каро и др. Механика кровообращения, 1981

Как видно из данных, приведенных в табл. 3, наблюдается примерно десятикратное увеличение напряжения сдвига в направлении от аорты к артериолам. Это свидетельствует в пользу точки зрения, согласно которой отсутствие жировых полосок в артериях небольшого калибра связано с высоким напряжением на их стенках. Однако необходимо иметь в виду, что из-за изгибов и ветвле-

ний сосудистого русла возникают вторичные течения, которые формируют непуазейлевский характер течения крови в магистральных артериях. Другую характеристику течения и деформации жидкости – *скорость сдвига* (γ) можно рассчитать на основе кривой течения ламинарного потока, которая записывается как:

$$\tau = \eta\gamma, \quad (6)$$

где η – кажущаяся вязкость жидкости, а τ – напряжение сдвига.

Термин *кажущаяся вязкость* означает вязкость, измеренную на конкретном вискозиметре. Использование этого термина связано с тем обстоятельством, что нет стандартных приборов, которыми были бы оборудованы все лаборатории, измеряющие реологические характеристики крови, и поэтому каждый вискозиметр измеряет вязкость крови, которая может несколько отличаться от измеренной на другом приборе (разная геометрия измерительной части прибора, разные величины, задаваемого напряжения сдвига и др.). В определенных условиях течения, кровь ведет себя как ньютоновская жидкость (при относительно высокой скорости сдвига, например, выше 50 с^{-1}), а в зоне низких скоростей сдвига (ниже 20 с^{-1}) кровь проявляет свойства *неньютоновской жидкости*. В последнем случае соотношение между напряжением сдвига и скоростью сдвигового течения не имеет простой пропорциональности. Вязкость такой жидкости не остается постоянной при заданной температуре и давлении, а зависит от других факторов, таких как скорость деформации потока и конструктивных особенностей аппаратуры для измерения реологических характеристик.

2.5. Неньютоновские жидкости

Все реальные жидкости с нелинейной кривой течения можно разбить на три группы:

1. Жидкости, для которых скорость сдвига в каждой точке представляет некоторую функцию только напряжения сдвига в данной точке.
2. Более сложные системы, в которых связь между напряжением и скоростью сдвига зависит от времени или от предыстории жидкости.
3. Вязкоупругие жидкости (то есть системы, проявляющие свойства как твердого тела, так и жидкости).

Неньютоновские жидкости с реологическими характеристиками, не зависящими от времени

Жидкости первого типа, свойства которых не зависят от времени, могут быть описаны реологическим уравнением вида:

$$\gamma = f(\tau),$$

где γ – скорость сдвига, τ – напряжение сдвига.

Из этого уравнения следует, что скорость сдвига в каждой точке жидкости является простой функцией (f) напряжения сдвига в той же точке. Такие системы могут быть названы *неньютоновскими вязкими жидкостями*. В зависимости от вида функции в выше приведенном уравнении, неньютоновские жидкости этого типа разделяют на:

1. бингамовские пластические жидкости,
2. псевдопластические жидкости (псевдопластики),
3. дилатантные жидкости.

Бингамовские пластические жидкости

Этот тип неньютоновских жидкостей характеризуется кривой течения, которая отсекает на графике отрезок оси ординат на расстоянии τ_y от ее начала. Этот отрезок характеризует величину предельного напряжения сдвига (*yield stress*). Напряжение текучести (τ_y) есть предел, превышение которого приводит к возникновению вязкого течения. Реологическое уравнение для бингамовских пластических жидкостей имеет следующий вид:

$$\tau - \tau_y = \mu_p \dot{\gamma}; \tau > \tau_y, \quad (7)$$

где μ_p – пластическая вязкость или коэффициент жесткости при сдвиге. Он численно равен тангенсу угла наклона кривой течения. При ее построении в виде точечной диаграммы (компьютерная программа Excel) уравнение регрессии дает возможность получить величину пластической вязкости жидкости (рис. 10).

Представление жидкости в виде модели идеализированного бингамовского пластика удобно для практики, поскольку многие реальные жидкости, и в том числе кровь, очень близки к этому типу. Объяснение поведения этого типа жидкости исходит из предположения о наличии у покоящейся жидкости пространственной структуры, достаточно жесткой, чтобы сопротивляться любому напряжению, не превосходящему по величине *предел текучести*. Если напряжение превышает τ_y , то структура полностью разруша-

ется и система ведет себя как обычная ньютоновская жидкость. В том случае, когда напряжение сдвига уменьшается и становится меньше τ_y , структура снова восстанавливается. Необходимо иметь в виду, что при течении в трубке жидкости типа бингамовского пластика, напряжение трения падает до нуля на оси, а в приосевой области, где напряжения сдвига ниже предела текучести τ_y , материал не подвергается сдвигу, перемещается вдоль, как твердый стержень.

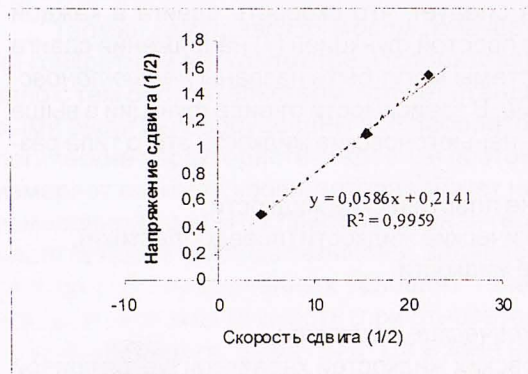


Рис. 10. Построение кривой течения вязкой жидкости (крови). Из уравнения регрессии $y = 0,0586x + 0,2141$ можно получить величину пластической вязкости как тангенс угла наклона кривой течения. В этом случае она равна $0,0586$, при пределе текучести (τ_y) , $-0,046 \text{ Н}\cdot\text{м}^{-2}$

Псевдопластические жидкости

Этот класс жидкостей не обнаруживает предела текучести, и кривая течения у них показывает, что отношение напряжения сдвига к скорости сдвига, то есть кажущаяся вязкость, постепенно снижается с ростом скорости сдвига (рис. 11). Кривая течения становится линейной только при очень большой величине скорости сдвиговой деформации.

Показано, что с увеличением скорости движения крови, ее кажущаяся вязкость уменьшается. Описание жидкостей рассматриваемого типа можно выполнить на основе модели жидкости степенного закона. Формулировка уравнения течения была значительно усовершенствована Рейнером [9] и представлена уравнением вида:

$$\tau = k\dot{\gamma}^n, \quad (8)$$

где k и n являются постоянными ($n < 1$) для данной жидкости: k — мера консистенции жидкости — чем выше вязкость жидкости, тем больше k ; n — характеризует степень неньютоновского поведения

материала, и чем больше n отличается от единицы, тем отчетливее проявляются его неньютоновские свойства. Необходимо иметь в виду, что кажущаяся вязкость убывает с повышением скорости сдвига. Кажущуюся вязкость η_a для степенного закона можно выразить через n , так как $\eta_a = \tau/g$, то есть

$$\eta_a = k\gamma^{n-1}, \quad (9)$$

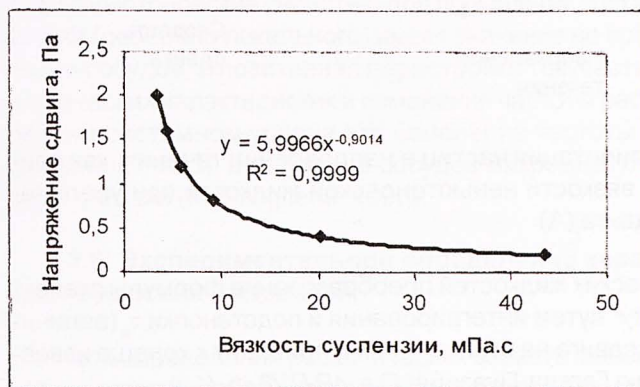


Рис. 11. Кривая течения крови выраженная моделью степенного закона

и поскольку для псевдопластических материалов $n < 1$, то кажущаяся вязкость убывает с возрастанием скорости сдвига. Такое поведение характерно для суспензий (подобно цельной крови), содержащих асимметричные частицы, и растворы полимеров (белков, глико-и липопротеинов). Можно предположить, что физическое толкование *псевдопластичности* (снижение вязкости жидкости с увеличением скорости сдвига), вероятно, заключается в том, что с возрастанием скорости сдвига, например, при движении крови, асимметричные макромолекулы и клетки постепенно ориентируются вдоль линий тока (рис. 12, 13). Макромолекулы и форменные элементы вместо случайных (хаотических) движений, которые они совершают в покоящейся или в медленнотекущей жидкости, своими большими осями ориентируются вдоль линий потока. Кажущаяся вязкость будет убывать с ростом скорости сдвига до тех пор, пока сохраняется возможность дальнейшего ориентирования частиц вдоль линий тока, а затем кривая течения становится линейной.

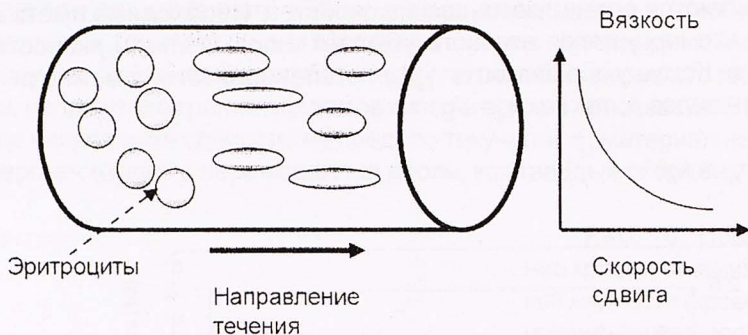


Рис. 12. Ориентация частиц в направлении течения, как причина снижения вязкости неньютоновской жидкости при увеличении скорости сдвига (А).

Для ньютоновских жидкостей преобразование формулы степенного закона $\tau = k\gamma^n$ путем интегрирования и подстановки τ_w (величины напряжения сдвига на стенке трубки) приводит к хорошо известному уравнению Гагена-Пуазеля: $Q = \Delta P \cdot R^4 / 8\eta L$ (10)

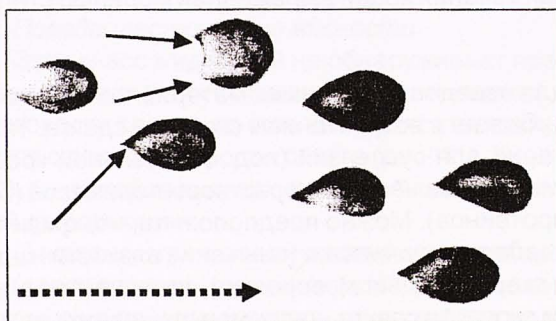


Рис. 13. Группа эритроцитов (микрофото), прикрепленных к дну проточной микрокамеры (одной или двумя точками: показано стрелками) и растянутая течением жидкости, при напряжении сдвига $0,78 \text{ Н}\cdot\text{м}^{-2}$

Следовательно, для ньютоновских жидкостей объемный расход (Q - объемный расход) и перепад давления (ΔP) будут пропор-

ционально $1/R^4$. С другой стороны, у неньютоновских жидкостей n близко к нулю, и перепад давления и объемная скорость движения жидкости тогда оказываются пропорциональными $1/R$, а не $1/R^4$. Эти данные классической реологии дают основание заключить, что пропускная способность трубки для течения неньютоновских жидкостей может быть увеличена не за счет наращивания ее диаметра, а за счет лишь увеличения числа оборотов нагнетателя. Для системы кровообращения, где течет кровь, проявляющая выраженные неньютоновские свойства, для повышения эффективности кровотока (особенно локального) имеет значение не предельная дилатация сосудов, а позитивная перестройка текучести крови – ее реологических характеристик и изменения частоты работы нагнетателей: на системном уровне это изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС), а на уровне сосудов микроциркуляции это вазо- и флоумоций (M. Intaglietta, 1996).

2.6. Экспериментальное определение характеристик неньютоновских жидкостей

Для определения реологических свойств любой неньютоновской жидкости необходимо провести измерение двух характеристик: (1) скорости и (2) напряжения сдвига. Что касается ньютоновских жидкостей, то достаточно измерить одну характеристику, например, кажущуюся вязкость данной жидкости. Для получения основных реологических параметров неньютоновских жидкостей используются два основных метода:

1. Непосредственное установление связи между напряжением сдвига и скоростью сдвига путем приложения к образцу жидкости однородного сдвига в специально сконструированном приборе и измерение соответствующего напряжения сдвига. Вискозиметры, использующие этот принцип, представляют собой обычно ротационные устройства в виде соосных цилиндров или конусов и пластины.

2. Определение зависимости между напряжением и скоростью сдвига косвенным способом – по измерениям перепада давлений и расхода жидкости в прямолинейном канале или в вискозиметрах с *капиллярной трубкой*. В таких приборах скорость сдвига непостоянна поперек канала, а изменяется от нуля на оси трубки до максимума на стенке. Следовательно, результаты измерений и их истолкование не столь очевидны и достоверны.

В области, близкой к стенке, скорость сдвига не будет только функцией напряжения сдвига. Для каждой величины радиуса трубки (r) величины напряжения сдвига на стенке (τ_w) будут иметь разное значение, пропорциональное величине $1/r$. Можно допустить, что течение данной жидкости вблизи стенки не аномально, то есть «скольжение» отсутствует. Однако это допущение не всегда соблюдается для неньютоновских жидкостей. Часто скорость сдвига может не быть однозначно функцией напряжения сдвига. Причина заключается в том, что стенка трубки (или кровеносного сосуда) способствует повышенному ориентированию тех молекул или частиц, которые находятся вблизи нее. Это приводит к эффекту проскальзывания на стенке. Жидкость в этой области имеет меньшую вязкость, и это обстоятельство вызывает повышение эффективной скорости скольжения на стенке.

2.7. Измерение вязкости крови

Прежде чем переходить к анализу механики сдвигового течения цельной крови, следует рассмотреть вопросы, связанные с методами измерения вязкости крови. Это необходимо сделать потому, что кровь является суспензией частиц и при физиологически нормальных скоростях сдвига может вести себя как неньютоновская жидкость. Если есть основания полагать, что если жидкость является неньютоновской, то ее вязкость необходимо измерять при *нескольких скоростях сдвига*. Отсюда следует, что нужно уметь либо определять скорость сдвига, либо задавать ее. Но для неньютоновских жидкостей решить эту задачу особенно сложно, поскольку вискозиметр, который обеспечивает практически постоянную скорость сдвига во всем объеме пробы ньютоновской жидкости, может не сделать этого в неньютоновской жидкости. Известно, что из-за присутствия эритроцитов, деформирующихся в потоке, кровь здорового человека является неньютоновской жидкостью. Возникающие из-за этого технические сложности вискозиметрии связаны преимущественно с тем, что кровь не является однородной жидкостью. Так, например, вязкость крови зависит от размеров пробы: особенно большие трудности возникают, когда размеры пробы, исследуемые в вискозиметре, сравнимы с размерами эритроцитов или – если в пробе образуются «монетные столбики» – соразмерные с величиной исследуемой пробы. Ни один вискозиметр не является идеальным, но в одних вискозиметрах эти зат-

руднения преодолеть легче, в других – труднее. Обычно используются вискозиметры двух типов: *капиллярные* и *ротационные*. В капиллярном приборе жидкость протекает по трубке с точно известными размерами под действием заданной разности давлений между концами трубки. Данный тип прибора сконструирован так, чтобы течение жидкости в нем было ламинарным и полностью развитым. В этом случае *кажущуюся* вязкость жидкости можно измерить достаточно точно на основе уравнения Пуазейля (С.А. Селезнев и др., 1976). Вискозиметр капиллярного типа совершенно незаменим для исследования ньютоновских жидкостей, каковой является, например, сыворотка или плазма крови, но, по уже упомянутым причинам, для неньютоновских жидкостей, в том числе и для цельной крови, он пригоден в меньшей степени. В вискозиметре такого типа жидкость подвергается действию напряжения сдвига, меняющегося в широких пределах, причем это напряжение всегда максимально вблизи стенки, а у осевой линии равно нулю. Приборы другого типа — ротационные вискозиметры конструируются в основном двух типов: *с коаксиальными цилиндрами* и приборы типа *конус — плоскость*. Как те, так и другие состоят из двух основных частей, отделенных друг от друга исследуемой жидкостью. Одна из этих частей приводится во вращение относительно другой с постоянной скоростью, и момент вращения передается другой, покоящейся части, благодаря вязким свойствам жидкости. Этот момент можно измерить, определив угловое перемещение неподвижной части, если последняя подвешена на нити. Действительно, в таком случае поворот и закручивание нити будут продолжаться до тех пор, пока возвращающие силы, связанные с напряжениями в закрученной нити, не сравняются с передаваемым неподвижной части вращающим усилием. При исследовании цельной крови как материала ротационные вискозиметры предпочтительнее капиллярных; это связано главным образом с тем, что при правильной конструкции таких приборов и достаточно высоком напряжении сдвига большая часть пробы подвергается сдвигу, скорость которого близка к постоянной. Кроме того, в ротационных приборах можно получить более продолжительный сдвиг, вискозиметры позволяют исследовать пробы в течение длительного периода времени и изучать изменение их свойств во времени. Однако для сравнительных клинических исследований вполне пригодными могут быть усовершенствованные капиллярные системы, оборудованные электронными датчиками и задающими несколько величин напряжений сдвига.

Принципиальная блок-схема такой установки приведена на рис. 14.

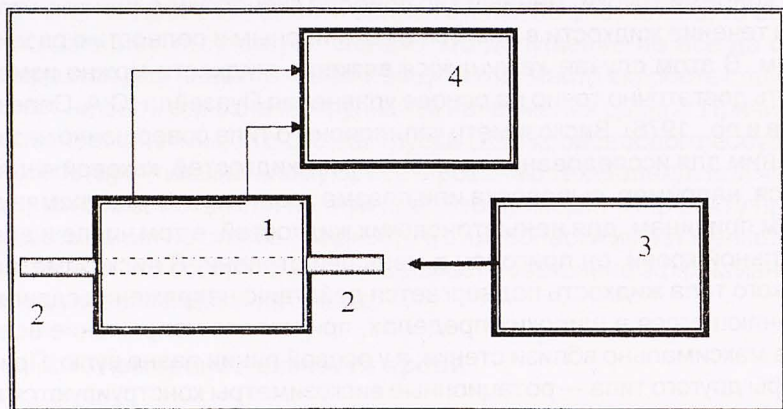


Рис. 14. Блок-схема установки для измерения вязкости на основе капиллярного прибора:

1. Измерительный блок с фоторезисторами для регистрации скорости движения жидкости; 2. Капилляр с длинной рабочей частью, которая в 100 раз должна превышать внутренний диаметр трубки для формирования ламинарного развитого и устойчивого течения; 3. Блок генерирования сдвигового давления (давление подается градуально от больших величин, например, 100 мм в.ст. до 5 мм в.ст.); 4. Блок микросхем, преобразующий сигналы с измерительной части в величину вязкости ($\text{мПа} \cdot \text{с}$).

Уравнения, описывающие поведение в вискозиметре различных неньютоновских жидкостей, основываются на сильно идеализированных моделях жидкостей, поэтому целесообразнее определять кажущуюся вязкость реальных жидкостей путем калибровки вискозиметра по ньютоновской жидкости с известной вязкостью. В качестве такой «эталонной жидкости» часто используют 40% раствор сахарозы, вязкость которого при 37°C равняется $3,50 \text{ мПа} \cdot \text{с}$ (А. Corley, 1960). При этом, исследуя поведение реальной жидкости при разных скоростях сдвига, обнаруживают, что ее кажущаяся вязкость зависит от скорости сдвига. Еще одна трудность возникает, если изучаемая жидкость обладает предельным напряже-

нием сдвига; в этом случае при достаточно низких напряжениях сдвига определенные части жидкости совсем не приходят в движение. Однако в нормальных условиях кровь ведет себя так лишь при исключительно низких напряжениях сдвига. В ротационных приборах жидкости исследуют, предварительно откалибровав его по ньютоновской жидкости с известной вязкостью. В качестве последней может быть использован раствор глицерина. Приведем теперь результаты экспериментального изучения вязкости крови и, прежде всего, обратимся к зависимости вязкости крови от скорости сдвига. Данные, представленные на рис. 15, основаны на нескольких исследованиях крови человека; они показывают, что с изменением скорости сдвига кажущаяся вязкость крови заметно изменяется. Когда скорость становится $> 100 \text{ с}^{-1}$, то есть типичной для многих кровеносных сосудов *in vivo*, отклонение поведения крови от ньютоновского становится очень малым и кажущаяся вязкость приближается к своему асимптотическому значению, лежащему в пределах 2,5- 4,0 мПа·с.



Рис. 15. Изменение кажущейся вязкости крови человека ($\text{Hct} = 40\%$) при низких и высоких скоростях сдвига (представлено кривой течения жидкости степенного закона вида: $y = ax^n$).

Однако при уменьшении скорости сдвига кажущаяся вязкость постепенно возрастает, пока при скоростях сдвига меньше 1 с^{-1} не начинает увеличиваться очень резко. Чтобы объяснить эти данные, рассмотрим сначала поведение крови при очень малых ско-

ростях сдвига. Известно, что при этом в крови образуются «монетные столбики», а когда сдвиговое течение отсутствует, можно наблюдать неупорядоченную сеть агрегированных эритроцитов. Если такая кровь подвергается воздействию напряжения сдвига, не превышающего некоторой критической величины, то структура, образованная агрегированными клетками, как предполагают, деформируется, но течение крови не возникает, то есть такая кровь обладает *предельным напряжением сдвига*. В пользу этого представления имеются некоторые экспериментальные данные; так, тщательные измерения показывают, что предельное напряжение сдвига крови здорового человека составляет около $1,5 - 5,0 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-2}$. С увеличением концентрации фибриногена или γ -глобулина в крови предельное напряжение сдвига увеличивается. Этот феномен может быть связан с тем, что изменение концентрации асимметричных белковых молекул плазмы сочетается с приростом агрегации эритроцитов (В.А. Левтов и др., 1982). При разных условиях течения кровь может проявлять свойства описанных выше моделей жидкостей. В зоне малых скоростей сдвига формируется структура из агрегатов эритроцитов и поведение крови при очень низких скоростях сдвига (менее 1 с^{-1}) может напоминать *псевдопластическую жидкость*. Низкие скорости сдвига характерны для кровотока в венах и венах. По мнению некоторых авторов, более 50% сопротивления кровотоку в венах связано с *агрегацией* эритроцитов, а почти все его изменения опосредованы динамикой агрегационного процесса в этом отделе системы кровообращения (P. Johnson et al., 1994). При увеличении скорости сдвига наступает разрушение структуры агрегатов, и вязкость крови снижается. Это явление носит название *тиксотропии* (L. Dintenfass, 1981). Поэтому жидкости, у которых консистенция и вязкость зависят от продолжительности действия и величины напряжения сдвига, называются *тиксотропными*. Необходимо заметить, что этот процесс обратим и после исчезновения возмущающей нагрузки, структура жидкости постепенно восстанавливается. Таким образом, по своим реологическим характеристикам кровь может быть описана моделями неньютоновских жидкостей разного типа. При этом наиболее точное описание крови как неньютоновской жидкости получается в рамках модели степенного закона.

Библиографический список

1. Джонсон, П. Периферическое кровообращение [Текст]. - М. : Медицина, 1982. – 396 с.
2. Гайтон, А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция [Текст]. - М. : Медицина, 1969. – 471 с.
3. Галенок, В.А., Гостинская, Е.В., Диккер, В.Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена [Текст]. – Новосибирск : Наука, 1987. – 258 с.
4. Ивенс, И., Скейлак, Р. Механика и термодинамика биологических мембран [Текст]. – М. : Мир, 1982. – 304 с.
5. Каро, К., Педли, Т., Шротер, Р., Сид, У. Механика кровообращения [Текст]. – М. : Мир, 1981. – 623 с.
6. Левтов, В.А., Левкович, Ю.И., Потапова, И.В. и др. Об исследовании агрегационных свойств крови [Текст] // Физиология человека. – 1978. – №3. – С. 504-513.
7. Селезнев, С.А., Вашетина, С.М., Музаркевич, Г.Е. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии [Текст]. – Л. : Медицина, 1976. - 207с.
8. Селезнев, С.А., Назаренко, Г.И., Зайцев, В.С. Клинические аспекты микрогемоциркуляции [Текст]. – Л. : Медицина, 1985. – С. 52-72.
9. Уилкинсон, У.Л. Неньютоновские жидкости [Текст]. – М. : Мир, 1964. – 216 с.
10. Фолков, Б., Нил, Э. Кровообращение [Текст]. – М. : Медицина. – 1976. – 462 с.
11. Чернух, А.М., Александров, П.Н., Алексеев, О.В. Микроциркуляция [Текст]. – М. : Медицина, 1975. – 455 с.
12. Baskurt, O.K., Meiselman, H.J. Cellular determinations of low-shear blood viscosity // *Biorheology*.- 1997. – Vol. 34. – N. – 3.- P. 235-247.
13. Baskurt, O.K., Meiselman, H.J. Blood rheology and hemodynamics // *Semin Thromb Hemost.*- 2003. – 29(5). – 435-450.
14. Baskurt, O.K., Meiselman, H.J., Hademan, M.R. et al. Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. IOS Press. – Amsterdam. – 2007. – 454 pp.
15. Berling, C., Bucherer, C., Lelievre, J.C., Lacombe, C. Comparison between viscometry and filtration. Applications on stored and artificially modified red blood cells // *Clin. Hemorheol.* -1985. – Vol.5. – P. 217-223.

16. Chien, S., Lipowsky, H. Correlation of hemodynamics in macro- and microcirculation // *Microvasc. Res.* – 1981. – Vol.21. – P.265-269.
17. Dintenfass, L. Theoretical aspects and clinical applications of the blood viscosity equation containing a term for the internal viscosity of the red cell // *Blood Cells.*-1977. – Vol.3. – P. 367-374.
18. Dormandy, J. Medical and engineering problems of blood viscosity // *Biomed.eng.*-1974. – Vol. 9. – N7. – P.284-291.
19. Gaehtgens, P. Blood rheology and blood flow in the circulation – current knowledge and concepts // *Rev. Port. Hemorreol.* -1987. – Suppl. 1. – P. 5-16.
20. Intaglietta, M., Vasomotion and flowmotion in normal and pathophysiological conditions // *Microcirc. Clin. and Experim.* – 1994. – Vol. 9. – P. 9-12.
21. Johnson P., Cabel M., Popel A. Venous resistance and red cell aggregation // *Abstr. Microcirculatory Soc. 41st Annu. Conf.* – Anaheim, California.- 1994. – P. 82 – 83.
22. London, M. The role of blood rheology in regulating blood pressure // *Clin. Hemorreol. and Microcirc.* – 1997. – Vol. 17. – P. 93-106.

*Истину нельзя объяснить так,
чтобы ее поняли; надо,
чтобы в нее поверили*

У. Блейк

ГЛАВА 3. ОСНОВЫ ГЕМОРЕОЛОГИИ

Основные исторические даты в становлении и развитии Гемореологии

Даты	События	Исследователи
1948 г.	1-й Международный Конгресс по реологии. Предложен термин "Биореология", который может быть использован для объяснения механизмов деформации и течения материалов в живых системах	Альфред Л. Копли (США)
1963 г.	На 4-м Международном конгрессе по реологии было создано Международное Общество Биореологии	Первым президентом общества Биореологии был избран А. Копли
1966 г.	На 1-й Международной конференции по Гемореологии в Рейкьявике (Исландия) было основано Международное общество Гемореологии	Первым президентом общества гемореологии был избран также А. Копли
1979 г.	Европейский симпозиум «Гемореология и болезни» стал первым мероприятием, который считается как 1-я Европейская Конференция по клинической гемореологии	Ж.Ф. Штольц (Нанси, Франция)

Даты	События	Исследователи
1993 г.	На 8-й Европейской конференции по клинической гемореологии в Вене, Австрия, было образовано Международное общество клинической гемореологии (ISCH), которое объединило ученых всего мира, работающих в этой области клинических исследований	Г. Нэш (Бирнингем, Великобритания) был избран президентом этого общества
1993-2004 гг.	Начиная с 1993 года через каждые два года проводятся международные и европейские конференции по клинической гемореологии	Первая конференция в Вене, Австрия
С 1997 г. по настоящее время	В России регулярно (через каждые два года) проводятся национальные конференции по гемореологии и микроциркуляции с международным участием с 1997 года	Местом проведения стал г. Ярославль Организаторы: Профессоры В.И. Козлов, В.В.Якушевич и А.В. Муравьев

3.1. Основные факторы, определяющие текучесть крови

Вязкость цельной крови зависит в основном от четырех определяющих ее факторов, таких как: вязкость плазмы, величина гематокрита, агрегация и деформируемость эритроцитов (рис. 16). Величина обратная вязкости называется текучестью ($\varphi = 1/\eta$).



Рис. 16. Основные факторы, определяющие вязкость цельной крови

3.1.1 Влияние гематокрита на реологические свойства крови

Из классической реологии известно, что концентрация веществ или частиц в суспензиях решающим образом влияет на их вязкость. Исследования в гемореологии свидетельствуют о том, что между концентрацией эритроцитов (гематокритом) и вязкостью крови существует высокая степень взаимосвязи. Наличие высокой корреляции между этими двумя ведущими реологическими характеристиками послужило основой для того, чтобы предложить простые уравнения регрессии для предсказания величины вязкости крови по данным измерения гематокрита. Вместе с тем необходимо иметь в виду, что величина гематокрита зависит от нескольких переменных: числа эритроцитов, клеточной геометрии, объема захваченной ими плазмы и деформируемости клеток (рис. 17).

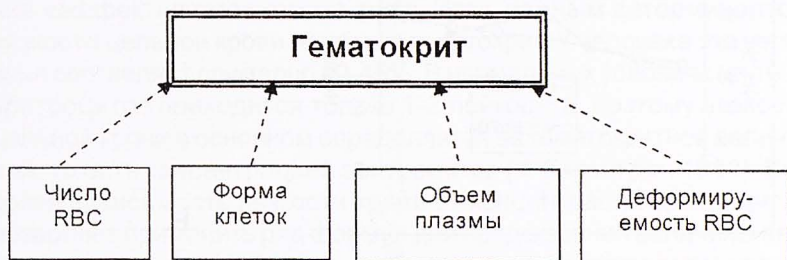
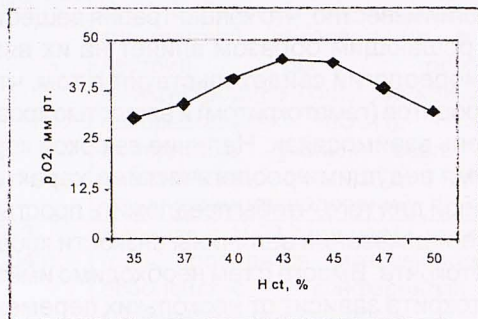


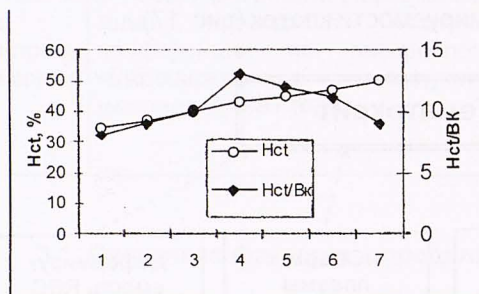
Рис. 17. Зависимость величины гематокрита от гематологических и реологических характеристик крови

Изменение концентрации эритроцитов может существенно сказаться на текучести их суспензий и цельной крови. Это может происходить в нормальных и патологических условиях. В физиологических условиях увеличение гематокрита – *гемоконцентрация* наблюдается, например, при физической нагрузке. Ее происхождение связано с усилением капиллярной фильтрации в мышцах. Было показано, что оксигенация тканей ухудшается при очень высоком (выше 50%) и очень низком (ниже 30%) показателе гематокрита. Известно, что при нарастании концентрации эритроцитов эффективность транспорта кислорода и его доставка в ткани увеличивается и достигает максимального значения при гематокрите 45%. При дальнейшем подъеме концентрации эритроцитов в крови транспорт

кислорода и оксигенация тканей ухудшаются, особенно когда величина гематокрита превышает 50% (рис. 18).



А.



Б.

Рис. 18. Изменение напряжения кислорода в тканях при разном уровне гематокрита (А.). Величина гематокрита и отношения гематокрита к вязкости крови (Hct/η) как показателя реологической эффективности доставки кислорода в ткани (Б).

В некоторых условиях (физическая нагрузка, стресс и особенно при патологии) высокий гематокрит часто сочетается с повышенным артериальным давлением. Вместе с тем необходимо заметить, что в ряде случаев высокому артериальному давлению сопутствуют небольшие величины гематокрита и как следствие этого – невысокая вязкость цельной крови. Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что у части лиц с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (АД систолическое более 180 мм рт.ст., а диастолическое выше 120 мм рт.ст.) гематокрит и вязкость крови были даже ниже, чем у здоровых лиц (А. Muravyov et al., 2002). R. Ajmani (1997) приводит данные о коэффициентах корреляции меж-

ду величиной гематокрита, систолическим ($r=0,16$) и диастолическим ($r=0,25$) давлением. Хотя эти коэффициенты и были статистически значимыми, однако их величины свидетельствуют о слабой связи этих двух функциональных характеристик организма. Действительно трудно ожидать простой линейной связи между такими разнородными показателями как концентрация клеток крови и величина давления крови в артериальных сосудах системы кровообращения. Вполне вероятно, что характер взаимосвязи между этими показателями более сложный и опосредован многими физиологическими механизмами.

Снижение концентрации эритроцитов – физиологическая гемодилуция повышает эффективность снабжения кислородом тканей. Это происходит за счет уменьшения потерь энергии движения эритроцитов на уровне артериол. Основным механизмом этой оптимизации связывают с выраженным приростом скорости движения эритроцитов в системе микрососудов и в том числе за счет формирования «эффективного» гематокрита. Итак, важным детерминантом вязкости цельной крови является гематокрит. У человека эта величина составляет примерно 40-45%. В нормальных условиях на 1000 эритроцитов приходится только 1-2 лейкоцита, поэтому вязкость цельной крови в основном определяется ее гематокритной величиной, то есть концентрацией эритроцитов (К. Каро и др., 1981). Высокая зависимость вязкости крови от концентрации эритроцитов позволяет применить ряд формул для предсказания величины вязкости крови на основе данных объемной концентрации эритроцитов и вязкости плазмы, например:

$$\eta_s = \eta_p (1 - 0,5k \cdot h)^{-2}, \quad (11)$$

где η_s – вязкость цельной крови, η_p – вязкость плазмы, h – гематокрит и k – структурный параметр вязкости крови, который зависит от деформируемости эритроцитов при высокой скорости сдвига. Предложена формула зависимости вязкости цельной крови от показателя гематокрита и вязкости внутреннего содержимого эритроцита:

$$\eta_s = \eta_p (1 - H \cdot T)^{-0,40}, \quad (12)$$

где η_s – вязкость крови, H – гематокрит, η_p – вязкость плазмы, T – фактор Тейлора, который характеризует внутреннюю вязкость эритроцитов.

Более трех десятилетий известно, что высокий гематокрит (также как повышенный уровень гемоглобина) является фактором риска сердечно-сосудистых болезней, наряду с курением, высоким уровнем фибриногена, холестерина и ожирением (табл. 4).

Таблица 4.
Величины гематокрита в физиологических и патологических условиях

Условия наблюдения	Величина гематокрита	Авторы
Физиологические условия (здоровые лица)	42-44% (мужчины), 38-40% (женщины) 38-40% (спортсмены)	Муравьев А.А., 1999; Зайцев Л.Г., 2000. Мельников А.А., 2004
Артериальная гипертония	45-49% (мужчины) 43-45% (женщины)	Якусевич В.В., 2000, Сироткина А.М., 2000
Ревматические болезни	45-48%	Замышляев А.В., 2002
ИБС	44-48%	Якусевич В.В., 2005
Легочная патология (бронхиты)	48-55%	Гуцин А.Г., 2002
Диабет	38-46% (женщины и мужчины)	В.А. Галенок и др., 1987
Онкологические заболевания	30-36%	С.В. Чепоров, А.В. Муравьев, 2005

Соотношение гематокрита и вязкости крови важно для оценки транспортных возможностей крови при доставки с ее помощью кислорода в ткани (J. Stoltz et al., 1991). На транспорт кислорода влияют две группы факторов: сосудистые и реологические. Это можно представить в виде следующего уравнения:

$$TO_2 = C \cdot Hct / \eta \cdot Z, \quad (13)$$

где TO_2 – транспорт кислорода, Hct – гематокрит, C – константа (связанная с напряжением кислорода в артериальной крови и градиентом давления), Z – сосудистое сопротивление, η – вязкость крови. Если принять, что C и Z величины постоянные (нет компен-

саторной вазодилатации), то максимальная доставка кислорода в ткани будет определяться только отношением гематокрита к вязкости крови, Ht/η (J. Stolz et al., 1991). Было найдено, что для женщин оптимальным гематокритом для транспорта кислорода кровью является его величина, равная 40,5%, а в группе мужчин – 44,5%. Интересно заметить, что между показателем эффективности транспорта кислорода (индекс Hct/η) и величиной гематокрита была обнаружена небольшая отрицательная корреляция. Коэффициент корреляции варьировал от $-0,23$ до $-0,43$. Имеются данные о том, что максимальное потребление кислорода (VO_2max) отрицательно коррелирует с величиной гематокрита (J.F. Brun et al., 1998). Следовательно, прирост гематокрита увеличивает транспорт кислорода лишь до тех пор, пока гемоконцентрация не повлечет за собой выраженное повышение вязкости крови и, следовательно, прирост сопротивления кровотоку. Об этом косвенно свидетельствует отрицательная корреляция между Hct/η и индексом ригидности эритроцитов ($r = -0,66$; $p < 0,05$).

Филогенетически оптимизация транспорта веществ в организме привела к формированию разветвленной сосудистой системы млекопитающих (P. Gaehdgens, 1990). Такая адаптация микроциркуляторной системы к нуждам диффузионного транспорта кислорода связана с очень простой конструкцией эритроцита млекопитающих, которая позволяет достичь приспособления к потребностям, как конвекции, так и диффузии (H. Schmid-Schoenbein, 1982).

Биофизические и биохимические свойства эритроцитов не только обеспечивают прохождение крови по всем кровеносным сосудам, но также гарантируют распределение носителей кислорода во всех функционирующих капиллярах системы микроциркуляции. При этом осуществляется равномерная и быстрая перфузия микрососудов при минимальном рассеивании энергии при вязком течении крови.

В нормальных условиях артериальная кровь содержит примерно 20 мл O_2 на 100 мл крови при парциальном напряжении, в среднем 100 мм рт. ст. При движении от сердца по артериальной сети кровь поступает в сосудистую область, где имеется радиальный градиент, способствующий перемещению кислорода из крови в ткани. Этот градиент pO_2 на уровне артерий равен разнице между pO_2 крови (100 мм рт. ст.) и pO_2 тканей (10-20 мм рт. ст.). Здесь необходимо заметить, что pO_2 в венозной крови почти идентично величине pO_2 в тканях скелетных мышц, при условии нормоксии. Хотя указанный выше градиент pO_2 достаточно большой, суммар-

ное количество кислорода, теряемого из крупных артерий и артериол невелико, поскольку мало отношение поверхности сосуда к объему крови внутри него. Количество кислорода, переносимого кровью в единицу времени, пропорционально объему крови, проходящему через поперечное сечение сосуда и ее кислородной емкости. При этом часть кислорода может покинуть сосудистое русло артериол и направляться в вены путем прямой диффузии, минуя капилляры.

Поскольку транспорт кислорода кровью в системе микрососудов пропорционален объемному кровотоку, а последний, в свою очередь, зависит от градиента давления, геометрии сосудистого русла и вязкости крови (Б. Фолков, Э. Нил, 1976; А. В. Галенок и др., 1987; J. Sutton, 1992), то изменения всех параметров, и в том числе вязкости крови, существенным образом сказываются на доставке кислорода в ткани.

Основные носители кислорода – эритроциты – могут менять свою концентрацию в крови, обеспечивая тем самым увеличение кислородной емкости крови. Однако вслед за изменением концентрации эритроцитов происходит варьирование вязкости крови и в случае ее нарастания величина сосудистого сопротивления становится препятствием адекватного кровотока для тканевых микрорайонов (С. В. Московская, 1991). Было установлено, что между артериальным гематокритом и насыщением крови кислородом имеется отрицательная корреляция (В. А. Галенок и др., 1987, J. Brun et al., 1995). В настоящее время имеются многочисленные свидетельства того, что снижение концентрации эритроцитов (гемодилуция) положительно сказывается на доставке кислорода в ткани (К. Messmer, 1982). Было установлено, что гипер- или нормоволемическая гемодилуция положительно влияет на транспорт кислорода и доставку его в ткани. Механизмы этих влияний гемодилуции на транспортные возможности крови могут быть различными. Эффективность доставки кислорода в ткани может быть корректно оценена путем измерения напряжения кислорода в коже $TcPO_2$. Было показано, что имеется заметная корреляция между напряжением кислорода в коже и микрореологическими свойствами крови (С. Le Devehat et al., 1995).

3.1.2. Влияние вязкости плазмы на текучесть крови

После гематокрита вязкость плазмы является вторым наиболее важным фактором, который определяет реологические свойства и текучесть крови в целом. Важность рассмотрения феномена

вязкости плазмы определяется тем обстоятельством, что его эффекты проявляются как на уровне макро- так и микроциркуляции. Вязкость плазмы играет значительную роль в формировании сопротивления кровотоку на уровне микрососудов. По мнению большинства исследователей, плазму крови рассматривают как *ньютоновскую жидкость*, величина вязкости которой зависит от температуры и концентрации белков в ней (К. Каро и др., 1981; В.Л. Левтов и др, 1982). Повышение концентрации последних ведет к пропорциональному увеличению вязкости плазмы. При этом увеличение содержания отдельных белковых фракций, например, глобулинов тоже сопровождается ростом вязкости плазмы. Однако наиболее существенный относительный вклад в изменение вязкости плазмы вносит *фибриноген*. Его концентрация в плазме в норме составляет 2-4 г/л, однако из-за большой молекулярной массы и асимметричности молекул вклад в вязкость плазмы достигает 25% (К. Каро и др., 1981). Сравнительное исследование вязкости плазмы и сыворотки показало, что вязкость последней была в среднем на 20% ниже (А.В. Муравьев и др., 2002). Эти данные подтверждают значительную роль, которую играет фибриноген в изменении текучести плазмы. Цельная крови – это упруго-вязкая среда, при этом плазма реализует ее вязкий компонент. Внутри этой системы происходит передача напряжения сдвига на упругие элементы – эритроциты чрез жидкую фазу – плазму. Следовательно, ее вязкость и плотность оказывают влияние на деформацию эритроцитов, обеспечивая им эффективный пассаж через капиллярные микрососуды. Этот конечный деформационный эффект зависит от соотношения вязкости плазмы и вязкости внутреннего содержимого эритроцита с учетом упругих свойств мембраны клетки. Кроме того, белки плазмы адсорбируются на поверхности мембраны эритроцитов, изменяя ее вязко-эластические свойства и деформируемость в целом. Имеются данные о том, что плазменная концентрации фибриногена влияет на величину предельного напряжения сдвига, которая определяет начало течения структурированной жидкости. Кроме того, плазму крови в капиллярах рассматривают в качестве смазывающего слоя между движущимися клетками и стенкой сосуда. Толщина этого простеночного слоя плазмы увеличивается при нарастании скорости течения, при усилении агрегатообразования и при повышении давления. В многочисленных исследованиях было показано, что вязкость плазмы была повышенной у лиц с измененным артериальным давлением, например, при артериальной гипертен-

зии. Регрессионный анализ данных вязкости плазмы и систолического АД указал на высокую степень связи. На основании данных этого анализа полагают, что повышение вязкости плазмы на 0,1 мПа·с ведет к приросту систолического давления на 6,5 мм рт. ст. (R. Armani, 1997). Вязкость плазмы может быть главным фактором высокой вязкости крови у лиц с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, а после индекса массы тела этот параметр рассматривается как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых нарушений (M. London, 1997). Важным компонентом плазмы крови является ее белковый состав (рис. 19). Его изменение наблюдается при разных функциональных состояниях организма – при мышечной активности, стрессе, при воспалительных реакциях. Следствием сдвигов в белковом составе плазмы является изменение ее вязкости. Позитивные изменения текучести плазмы могут происходить, при изо- или гиперводемической гемодилуции, а также при «аутогемодилуции», например, как результат долговременной адаптации к мышечным нагрузкам аэробного характера.



Рис. 19. Соотношение влияния на вязкость плазмы ее разных белковых фракций

С другой стороны, при интенсивной однократной мышечной нагрузке наблюдается повышение концентрации белков плазмы и подъем ее вязкости. По мнению большинства исследователей, вязкость плазмы не меняется при разных скоростях сдвига и, сле-

довательно, ее можно рассматривать как *ньютоновскую* жидкость. Однако следует заметить, что в некоторых патологических состояниях, при измерении вязкости плазмы можно обнаружить сдвиговое разжижение (снижение вязкости при увеличении скорости или напряжения сдвига). Это возможно связано с появлением большого числа асимметричных белковых макромолекул (глобулины, иммуноглобулины и фибриноген), которые при повышении напряжения сдвига в потоке будут ориентироваться своими длинными осями вдоль линий тока и тем самым снижать эффективную вязкость жидкости. Как было сказано выше, вязкость плазмы в первую очередь связана с концентрацией белков и особенно фибриногена. Имеется достаточно высокая положительная корреляция между концентрацией белков плазмы и ее вязкостью. В наибольшей степени на основные факторы текучести крови влияет фибриноген. С ним связаны различные функции крови – он участвует в ее свертывании, выступает как ко-фактор агрегации тромбоцитов, оказывает влияние на сосудистую стенку, выражено действует на реологические свойства крови. При удалении из плазмы крови фибриногена ее вязкость (вязкость сыворотки) заметно снижается (рис. 20). Измерение показало, что у здоровых взрослых людей вязкость плазмы в среднем равна $1,82 \pm 0,03$ мПа·с, а сыворотки – $1,60 \pm 0,02$ мПа·с.



Рис. 20. Соотношение вязкости плазмы и вязкости сыворотки у здоровых лиц

При выполнении физических упражнений изменяется объем плазмы из-за гемоконцентрации, необходимой для повышения кислородной емкости крови. Если при этом известны величины гематокрита до и во время выполнения упражнения, то можно рассчитать изменение объема плазмы (% ΔPV , J.F. Brun et al., 1998):

$$\% \Delta PV = 100 \cdot (100 - H_0) \times 100 \times (H - H_0) / P \quad (14)$$

где H_0 – величина гематокрита до выполнения упражнения в состоянии покоя, H – гематокрит во время выполнения упражнения. Расчеты показывают, что если при интенсивной мышечной деятельности гематокрит повышается до 48–50% (от 42% – в покое), то уменьшение объема плазмы может составить 2–3%. Усиление процесса фильтрации в капиллярном русле во время мышечной работы может объяснить относительную дегидратацию плазмы при этом и как следствие – повышение ее вязкости. В свою очередь высокая вязкость плазмы и цельной крови наиболее существенно сказываются в посткапиллярном отделе микрососудистого русла, что является важным механизмом регуляции транскпиллярного обмена (Б. Фолков, 1977).

Изменение фильтрационного давления в капиллярах происходит из-за разного изменения тонуса пре- и посткапиллярных микрососудов. Более выраженная вазоконстрикция посткапиллярных венул, по сравнению с артериолами, создает условия для подъема гидростатического давления в капиллярах. Это сопровождается усилением фильтрационного потока в тканевые микрорайоны. В свою очередь, переход части жидкости из сосудистого русла в тканевый микрорайон обеспечивает относительное увеличение концентрации клеток крови и белков плазмы, что приводит к повышению вязкости плазмы и цельной крови. Последнее является важным механизмом поддержания высокого посткапиллярного сопротивления в течение всего времени действия стрессорного фактора или физического упражнения. Этот механизм регуляции реологических свойств крови и плазмы иллюстрирует рис. 21.

В физиологических условиях наблюдается снижение вязкости крови и плазмы в покое у лиц, имеющих высокий уровень двигательной активности и у спортсменов, тренирующихся на выносливость (Ernst, Matray, 1985; А.А. Муравьев, 1999; А.А. Мельников, 2004; J.F. Brun et al., 1998). Разница с данными нетренированных лиц составляет 6–8%. При этом, как правило, снижение вязкости

плазмы у спортсменов сочетается с уменьшением концентрации фибриногена (рис. 22).

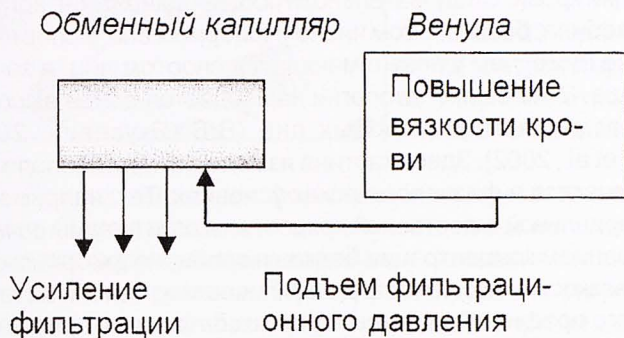


Рис. 21. Схема, иллюстрирующая взаимосвязь процесса фильтрации в капиллярах с повышением концентрации клеток крови, белков плазмы, их вязкостных характеристик и увеличением посткапиллярного сопротивления кровотоку.

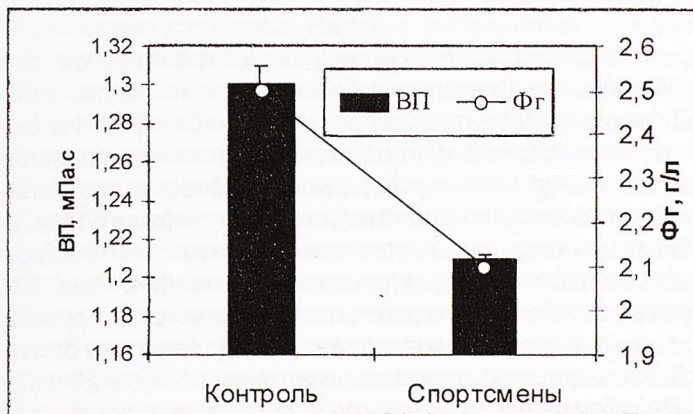


Рис. 22. Изменение вязкости плазмы и концентрации фибриногена в физиологических условиях (у спортсменов, тренирующихся преимущественно на выносливость)

Снижение концентрации фибриногена у спортсменов не должно рассматриваться как уменьшение коагуляционного потенциала, поскольку общее содержание (в граммах) этого важного для

свертывания крови белка в циркулирующей плазме не меньше, а порой даже больше, чем у нетренированных лиц (А.В. Муравьев, 1993). При аэробной тренировке происходит заметное увеличение объема циркулирующей крови. Следовательно, и общее содержание эритроцитов, гемоглобина, белков, в том числе и фибриногена, у спортсменов в крови не ниже, чем у незанимающихся спортом лиц, а зачастую даже выше. В условиях патологии наблюдается более высокая вязкость плазмы, чем у здоровых лиц (В.В. Якусевич, 2000; A.V.Muravyov et al., 2002). Здесь картина изменений противоположна той, что встречается в физиологических условиях. Так, например, у больных артериальной гипертонией прирост вязкости плазмы сочетается с повышением концентрации белков и особенно фибриногена. Повышение вязкости плазмы является типичным изменением гемореологического профиля при разных формах патологии: при *ревматических заболеваниях*, при *сердечной недостаточности* (R. Armani, 1997), при артериальной гипертонии (Н.Н. Еремин, 2002; R. Rosenson, J. Hafner, 1997; M. London, 1997).

3.1.3. Агрегации эритроцитов и ее роль в вязкости цельной крови

Как было показано выше, вязкость цельной крови зависит от *агрегации эритроцитов*. Впервые наиболее полное исследование феномена агрегации эритроцитов сделал *Robin Fareus* (1958). Им было показано, что безъядерные эритроциты млекопитающих проявляют обратимую агрегацию. Если нормальные человеческие эритроциты помещены в раствор, содержащий высокомолекулярные белки (или искусственные коллоиды с молекулярными массами более 60 К дальтон), то они «склеиваются», образуя, «монетные столбики» (рис. 23), а затем формируются большие агрегаты по типу «кластеров». Для того, чтобы это произошло, эритроциты должны преодолеть силы отталкивания и сблизиться друг с другом на расстоянии порядка 25 нм для контакта. Это сближение происходит при помощи внешних сил. Например, в потоке, инициирующем столкновение клеток.

На агрегацию эритроцитов влияют:

- концентрация и тип белков плазмы;
- степень деформируемости клеток;
- поверхностный заряд мембраны эритроцитов;
- группы крови;
- другие факторы?

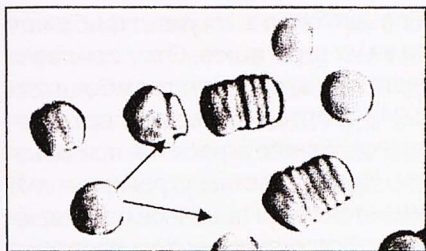


Рис. 23. Пример формирования эритроцитарных агрегатов по типу «монетного столбика» (отмечено стрелками)

При исследовании формирования агрегатов в сдвиговом течении, было показано, что после остановки потока, через 8-10 с начинают формироваться первичные скопления клеток, а затем вторичные сети агрегатов. Период формирования структуры зависит от концентрации фибриногена в среде. Так, при концентрации последнего 2,5 г/л появляются первичные скопления клеток, а при уровне фибриногена в 5,0 г/л и более образуются вторичные сети. С точки зрения реологии крови, фибриноген является наиболее важным плазменным белком, поскольку его молекулы имеют большой размер и выраженную асимметрию. Кроме того, его концентрация может находиться в положительных взаимосвязях с различными клиническими условиями. На долю фибриногена приходится 5% от всего пула плазменных белков, вместе он существенно влияет на реологию крови и агрегацию эритроцитов в том числе. Таким образом, влияние фибриногена на вязкость цельной крови реализуется напрямую через вязкость плазмы. Кроме того, фибриноген может быть молекулярной основой формирования агрегатов из эритроцитов по типу «монетных столбиков», что ведет к значительному повышению вязкости крови при низких скоростях сдвига. В нескольких популяционных исследованиях было показано, что уровень фибриногена является важным фактором риска цереброваскулярных заболеваний. Полагают, что этот показатель реологии крови должен быть включен в перечень факторов сердечно-сосудистого риска (R. Rosenson et al., 1995). Таким образом, повышенный уровень плазменного фибриногена рассматривают как независимый прогностический показатель сердечно-сосудистой патологии. Снижение концентрации фибриногена имеет важное терапевтическое значение. Ряд препаратов обладает этим эффектом и в частности: тиклопедин, пентоксифиллин, бета-блокаторы, антагонисты кальция, анаболические стероиды. Сравнительно недавно был показан положительный эффект от применения антагониста IIb/IIIa-рецептора

(в качестве лиганда данного типа рецепторов выступает фибриноген) тромбоцитов, ответственного за их агрегацию. Этот препарат ингибировал связанную с фибриногеном агрегацию тромбоцитов. В ряде патологических состояний (ИБС, артериальная гипертония, диабет) фибриногену отводится роль основного агреганта, при объединении эритроцитов в комплексы. Исследование агрегирующих, плазменных белков показало, что имеется почти линейное соотношение между их концентрацией, величиной агрегации эритроцитов (рис. 24). Хотя фибриноген рассматривают как инициатор агрегации, однако считают, что более чувствительным индикатором агрегирующего влияния белков является не величина их концентрации в плазме, а соотношение типа – *альбумин/глобулины* и *альбумин/фибриноген*.



Рис. 24. Соотношение между приростом концентрации фибриногена плазмы крови и степенью изменения агрегации эритроцитов при этом

Исследование влияния клеточных факторов на агрегационное поведение эритроцитов показало, что в этом процессе значительная роль принадлежит мембране эритроцитов, ее эластичности и вязкости. Было выявлено, что скорость формирования агрегатов и сопротивление кровотоку зависят от изменения эластичности мембран эритроцитов. Высокая степень деформируемости красных клеток крови позволяет им формировать контакты на большой площади поверхности и объединяться в «монетные столбики». С другой стороны, имеются данные о том, что ригидные, сферические

эритроциты имеют сниженную способность к агрегации. Кроме того, необходимо иметь в виду, что любой фактор, ингибирующий нормальную текучесть цитоплазмы эритроцитов (осмотическая дегидратация, химическая денатурация гемоглобина, увеличение числа поперечных сшивок его с мембраной) угнетает процесс агрегации. Исключение составляют эритроциты, разделенные в градиенте плотности на молодые, зрелые и старые клетки. Феномен агрегации является одним из основных механизмов, которые создают так называемое "*неньютоновское поведение*" крови, то есть изменение кажущейся вязкости при варьировании скорости и/или напряжения сдвига. Кроме двух ведущих макрореологических характеристик: вязкости плазмы и гематокрита, текучесть крови зависит от микрореологических свойств клеток и в первую очередь от агрегации эритроцитов и их деформации. В крупных артериях и венах кровь можно рассматривать как однородную жидкость, не принимая во внимание присутствие в ней форменных элементов. Кроме того, на движении элементов жидкости здесь в большей степени сказываются силы, связанные с массой, поскольку числа Рейнольдса ($Re = Ud/\nu$) в сосудах этого типа достаточно велики (для магистральных артерий около 1000). Важно иметь в виду, что число Рейнольдса зависит от параметров, которые могут меняться в широких пределах, граница раздела между течениями с высокими и низкими Re в сосудистой системе подвижна. Например, поток крови через работающую мышцу повысится из-за расширения ее мелких артерий и роста скорости кровотока в них; тогда на каждом из уровней сосудов мышцы возрастает число Re и граница раздела сместится в сторону капилляров. Вазоконстрикция приведет к обратному явлению. В системе сосудов микроциркуляции кровь нельзя считать однородной жидкостью: ее необходимо рассматривать как суспензию эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в плазме. Это обусловлено двумя причинами:

1) диаметр самых крупных микрососудов лишь в 15 раз превышает размер эритроцита;

2) во всех микрососудах движение крови определяется в основном вязкими эффектами и числа Рейнольдса (Re) здесь очень малы.

Типичная величина Re для артериолы диаметром 100 мкм близки к 0,5, а для капилляров диаметром 10 мкм они даже ниже 0,005. Силы инерции, силы, связанные с местными и конвективными ускорениями в сосудах микроциркуляции, пренебрежимо малы. Поскольку диаметр микрососудов очень мал, то, несмотря на низкую скорость кровотока, скорости сдвига ($\gamma = V/r$, где V – скорость кровотока, r – радиус сосу-

да) здесь оказываются значительно больше, чем в крупных сосудах и составляют около 1000 с^{-1} . Вязкость крови в капиллярах обычно ниже, чем в больших сосудах. Известно, что вязкость крови снижается, если происходит уменьшение диаметра капилляра, по крайней мере, до определенной величины. Этот феномен был впервые описан Ю. Фареусом. При снижении сосудистого диаметра, начиная с 300 мкм, происходит прогрессивное уменьшение вязкости крови (А.М. Чернух и др., 1975). Это связано с такими реологическими феноменами, как деформация и осевая ориентация эритроцитов в потоке, а также формирование относительно широкого пристеночного слоя плазмы в сосудах уменьшающегося диаметра (В.А. Левтов и др., 1982).

Течение крови в системе микроциркуляции происходит при низком значении числа Рейнольдса и, следовательно, здесь доминируют вязкие силы. Градиент давления в этом отделе системы кровообращения находится в равновесии с вязким напряжением в плазме. Кровеносные сосуды весьма эластичны. Это оказывает фундаментальное влияние на органную перфузию. Просвет сосуда является функцией напряжения сдвига, приложенного к сосудистой стенке. Гемодинамическое сопротивление в кровеносном сосуде зависит от степени растяжения сосуда, величины потока и давления в каждом сегменте микроциркуляции. В присутствии эритроцитов дополнительные факторы начинают играть определенную роль в микрососудистой перфузии: *деформируемость клеток, их концентрация, агрегация и адгезия* к сосудистой стенке. Что касается эритроцитов, то повышение их концентрации (гематокрита) изменяет соотношение «давление/поток» и сдвигает кривую, выражающую это соотношение, вправо. В присутствии эритроцитов, вязкость крови становится зависимой от скорости сдвига. Этот эффект определяется деформацией эритроцитов, а при низких скоростях течения – агрегацией.

Интенсивные исследования трех последних десятилетий показали, что эритроциты имеют эластичную мембрану и внутри – раствор гемоглобина с постоянной вязкостью, которая только в 4-5 раз выше вязкости воды. Раствор белка с такой же концентрацией в плазме (350 г/л) имел бы значительно большую вязкость, и такой белковый раствор мог бы иметь консистенцию клея. Поскольку мембрана эритроцита высоко эластична, то она может легко сгибаться и подвержена сдвигу, в то же время оказывает большое сопротивление растяжению и увеличению своей площади поверхности. Площадь поверхности цельной клетки может быть увеличена только на 2-3% от своей исходной величины. Огромное число

измерений кажущейся вязкости суспензий эритроцитов в жестких стеклянных трубках, в условиях *in vitro*, показывает, что взаимосвязь вязкости суспензии и гематокрита хорошо описываются отношением Кессона:

$$\tau^{1/2} = a\gamma^{1/2} + \tau_y^{1/2}, \quad (15)$$

где τ – напряжение сдвига, γ – скорость сдвига, τ_y – предельное напряжение сдвига.

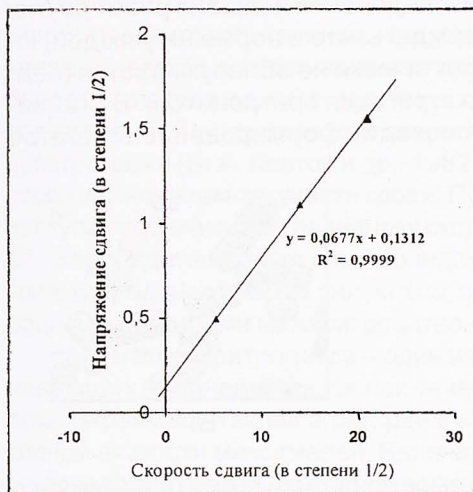
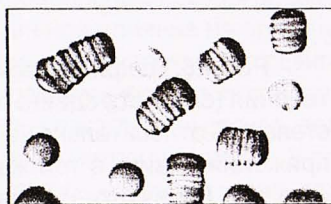


Рис. 25. График кривой течения (скорость сдвига в степени S относительно напряжения сдвига в той же степени). Линия отсекает на оси ординат участок, равный предельному напряжению сдвига (в степени S).

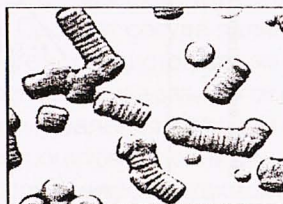
Если представить зависимость напряжения сдвига и скорости сдвигового течения в координатах Кессона (в степени S), то она представляет собой прямую линию, которая при продолжении отсекает отрезок оси y и этот отрезок представляет собой предельное напряжение сдвига τ_y (рис. 25). При постоянном гематокрите, предельное напряжение сдвига увеличивается с нарастанием агрегации эритроцитов. Следовательно, косвенно можно оценить агрегацию эритроцитов по величине предела текучести (τ_y). При этом необходимо получить показатель предела текучести на основе измерения вязкости суспензии эритроцитов в агрегирующей среде (например, в плазме или декстране 70) при очень низких скоростях сдвига (например, 20 с^{-1} или ниже). В этом случае можно иметь близкую к линейной зависимость между скоростью и напряжением сдвига (в координатах $x^{1/2}$, $y^{1/2}$). Применение уравнения Кессона для

более высоких скоростей сдвига возможно, однако экстраполяция на нулевую величину сдвига и получение значений предельного напряжения будет некорректным.

Механизмы возникновения и развития агрегации эритроцитов весьма сложны и многообразны. Они до сих пор уточняются. Вместе с тем среди этих механизмов уже теперь можно выделить те из них, которые имеют ведущее значение. Заслуга детального изучения феномена внутрисосудистой агрегации эритроцитов принадлежит М. Knisely (А. М. Чернух и др., 1975). Обширный фактический материал собственных исследований и анализ работ других авторов позволили ему утверждать, что в норме ни у людей, ни у животных этот феномен практически не обнаруживается (подразумевается прижизненная агрегация эритроцитов). В стационарных условиях *in vitro* происходит формирование агрегатов разных размеров (рис. 26).



А.



Б.

Рис. 26. Умеренная (А) и выраженная (Б) агрегация эритроцитов, зарегистрированная в условиях *in vitro* (микрофото, цифровая камера, объектив микроскопа – х 40)

Агрегаты эритроцитов при их образовании в патологических условиях могут блокировать мелкие сосуды, ухудшают nutritивный кровоток и, таким образом, неблагоприятно влияют на транскапиллярный обмен. Крайнюю степень агрегации эритроцитов принято обозначать термином «сладжинг» (sludging). Необходимо различать агрегацию эритроцитов и их агглютинацию. Агрегация — процесс обратимый, тогда как агглютинация всегда необратима и обусловлена обычно иммунными факторами. Результаты исследований обсуждаемого феномена с использованием метода реоскопии послужили основанием для деления эритроцитарных агрегатов на *патологические и физиологические* (Y. Goldstone et al., 1970). Было установлено, что патологические агрегаты резистентны к сдви-

гу и не распадаются, как физиологические, а, напротив, уплотняются. Их форма и ригидность также значительно отличаются от параметров физиологических агрегатов. Патологические агрегаты обычно очень быстро оседают. Выделение понятия «физиологические агрегаты» не противоречит положению об отсутствии агрегации эритроцитов в норме в артериальном кровотоке, а лишь дает основания полагать, что необходимо говорить о едином динамическом процессе «агрегация — дезагрегация», который постоянно имеет место в крови. В норме дезагрегация доминирует над агрегацией. Показано, что интенсивность процесса дезагрегации зависит от скорости сдвигового течения. При увеличении градиента скорости число агрегатов в крови, сначала крупных, а затем и мелких (не более 30 клеток в одном агрегате), постепенно уменьшается, а при определенной – критической скорости сдвига наступает полная дезагрегация (В. А. Левтов и др., 1982). Дезагрегация сопровождается увеличением текучести крови. Полное разрушение агрегатов наступает обычно при градиентах скорости в диапазоне от 50 до 80 с^{-1} . Это свидетельствует о преобладании, в этом сдвиговом диапазоне, гидродинамических сил потока, стремящихся разобщить эритроциты, над силами межэритроцитарного взаимодействия.

Агрегация эритроцитов – один из важных факторов, обуславливающих нелинейность кривой течения крови. При низких скоростях деформации вклад агрегации в абсолютные значения эффективной вязкости максимален. Влияние гемодинамического фактора определяется зависимостью направления процесса «агрегация – дезагрегация» от напряжения сдвига и расстояния между отдельными клетками в потоке, которое, в частности, связано с объемной концентрацией эритроцитов. Плазменный и электростатический факторы определяют два основных механизма процесса «агрегация – дезагрегация» – *мостиковый* и *электростатический*. Сущность мостикового механизма заключается в том, что связующим элементом между эритроцитами в агрегате являются макромолекулярные соединения, концы молекул которых, адсорбированные на соседних клетках, образуют своеобразные «мостики». Подтверждением существования мостикового механизма является то, что расстояния между эритроцитами в агрегатах пропорциональны длине связующих макромолекул. Применение в качестве индукторов агрегации декстранов с различной относительной молекулярной массой привело к тому, что по мере возрастания относительной молекулярной массы декстрана расстояние между эритроцитами в

агрегатах увеличивалось, оставаясь в то же время не больше длины молекулы соответствующего декстрана. Основным «молекулярным материалом» для межэритроцитарных мостиков, вероятно, являются фибриноген и другие крупные белки плазмы. Необходимым условием для реализации мостикового механизма является сближение эритроцитов на расстоянии, не превышающем длину полимерной белковой (или углеводной) структуры, образующей мостик. Увеличение концентрации эритроцитов способствует сближению клеток, а наличие сил электростатического отталкивания, создаваемых так называемым δ -потенциалом эритроцитов, препятствует ему. Уменьшение δ -потенциала, в свою очередь, ведет к ослаблению взаимного отталкивания одноименно заряженных частиц – эритроцитов и, следовательно, должно бы способствовать сближению и агрегации клеток. Однако, исследования последних лет (И.А. Тихомирова, 2006; И.А. Тихомирова, А.В. Муравьев, 2007) не выявили положительной корреляции между степенью электрофоретической подвижности эритроцитов (показатель степени заряженности мембраны клетки) и величиной их агрегации. Кроме того, исследование реологических свойств суспензий эритроцитов в различных средах при градиентах скорости 400—800 с⁻¹ показало, что при условиях, близких к существующим *in vivo*, δ -потенциал не оказывает существенного влияния на их вязкость в этой области градиентов скорости. При ацидозе, накоплении лактата, истощении щелочных резервов крови δ -потенциал эритроцитов уменьшается, а способность клеток к адгезии увеличивается. Большое значение для поверхностного заряда эритроцитов имеют *сиаловые кислоты*. Изучение действия нейраминидазы на эритроциты людей и животных позволило установить, что фактором, определяющим наличие у эритроцитов δ -потенциала, являются карбоксильные группы сиаловых кислот. Механизм фиксации на эритроцитах отрицательно заряженных макромолекул: фибриногена, γ -глобулинов — и электрически нейтральных молекул полимеров (декстранов) пока не вполне ясен. Существует точка зрения, что сцепление молекул происходит за счет слабых водородных связей, а также возможно слабых сил Ван-дер-Ваальса. Направление процесса «агрегация-деагрегация» определяется результатом совокупного взаимодействия перечисленных механизмов. Установлено, что изменение формы эритроцитов, в частности трансформация их в шиповидные или клетки с фестончатыми краями, также влияет на агрегацию. Существует точка зрения, что тип соединения зависит от связую-

щего агента. Так, фибриноген вызывает укрупнение агрегатов, соединяя концы «цепочек», а α_2 -макроглобулины – соединяя их боковые поверхности. Постепенное удлинение или ветвление агрегата запускает в действие *конформационный* фактор, и эритроцитарные агрегаты образуют уже трехмерную – пространственную структуру. В. А. Левтов и соавт. (1982) полагают, что переход агрегатов из двух – в трехмерные является чисто количественным эффектом, физически неизбежным при достаточном их укрупнении, чем бы оно ни было вызвано. Так например, уменьшение ионной силы раствора усиливает дезагрегацию. Между тем, если обработать эритроциты нейраминидазой, нивелирующей δ -потенциал, торможение агрегации не наступает. Это свидетельствует о том, что действие ионной силы плазмы на ход процесса «агрегация – дезагрегация» опосредуется через электростатический механизм. На процесс «агрегация—дезагрегация» оказывает влияние осмолярность плазмы и другие факторы, действие которых связано главным образом через изменение функциональной геометрии эритроцитов. Важность микрореологических свойств самих эритроцитов для процесса агрегации может быть подтверждена тем, что основные механизмы действия антиагрегантов связаны с изменением мембранных свойств клеток. При нормальном состоянии сосудистого русла и величинах перфузионного давления, агрегация эритроцитов значительно влияет на сосудистое сопротивление в венах и мелких венах (P. Johnson et I., 1994). При исследовании кровотока в изолированной мышце экспериментальных животных было показано, что на венозное сосудистое сопротивление значительно влияла агрегация эритроцитов. В покое мышце примерно 60% венозного сопротивления связано с агрегацией. Поскольку венозное сосудистое сопротивление составляет только 10% от ОПСС, то даже удвоение эффекта агрегации или его полное исключение не может сказаться на перфузии целого органа. Однако изменение агрегации в этом сосудистом отделе имеет важное значение для поддержания тканевого баланса жидкости в микрорайоне и регуляции венозного сопротивления при повышении кровотока. По мнению P. Gaehtgens (1995), в литературе нет надежного подтверждения гемодинамического значения агрегации эритроцитов *in vivo*. Вместе с тем, два аспекта агрегации эритроцитов могут быть рассмотрены при анализе течения в сосудистой сети:

1. Повышение эффективной вязкости в неделящихся сосудистых сегментах.

2. Дополнительные потери энергии из-за эффектов сепарации потока или разрушения структуры агрегатов в сосудистых бифуркациях и во время входа агрегата в узкую часть сосудистого русла.

Разрушение агрегатов может даже не происходить в бифуркациях, поскольку непропорционально повышенным будет соотношение *flow/flux*. Дисперсия агрегатов на входе в узкие каналы в деталях не исследована и феномен «предельного напряжения сдвига», наблюдаемый в ротационных вискозиметрах, отсутствует в потоке в трубке. Экспериментальные исследования демонстрируют, что эффективная вязкость не только не повышается (и может даже снижаться) из-за развития двухфазного течения с широким пристеночным слоем, свободным от клеток (эффект Фареуса). Этот феномен позволяет понять то, что экстраполяция данных ротационной вискозиметрии (Куэзовского течения), где имеет место принципиально другая потоковая геометрия (по сравнению с цилиндрическими трубками), приводят к существенным ошибкам. При анализе изменений агрегации эритроцитов в патологических условиях всегда высказывается мнение о том, что формирование агрегатов в сосудистом русле может вести к ухудшению условий перфузии тканей. Так, при остром ишемическом инсульте были найдены более высокие цифры агрегационных индексов (Myrenne Aggregometer), чем в контроле у здоровых лиц. Кроме того, было показано, что у лиц с острым инсультом на фоне диабета агрегация эритроцитов была выше, чем в основной пациентов. При этом найдена заметная корреляция между агрегацией эритроцитов и концентрацией глюкозы в плазм (коэффициент корреляции составил 0,70). Исследование вклада агрегации в сосудистое сопротивление кровотоку в венах (исследование *in vivo*) показало, что примерно на 60% эта величина связана с агрегацией эритроцитов, а ее изменения практически полностью определяется агрегационными эффектами. Было проведено исследование влияния агрегации и седиментации эритроцитов на эффективное потоковое сопротивление в стеклянных трубках диаметром от 20 до 140 мкм (P. Gaetgens and C. Alonso, 1995). Результаты показали, что влияние агрегации на сопротивление потоку, при снижении напряжения сдвига, не так сильно выражено, как вторичные эффекты клеточной седиментации, которые существенно доминируют в реологическом поведении при течении человеческой крови по трубкам в условиях низкого сдвигового давления. Кажущаяся вязкость крови в микрососудах сильно влияет на потоковое сопротивление. При низких скоростях сдвига, на-

пример, в венах агрегаты из эритроцитов способствуют формированию широкого пристеночного слоя плазмы, свободного от клеток, окружающего основной «эритроцитарный стержень» с большим гематокритом (рис. 27). Показано, что вязкость крови повышается быстро с увеличением размера или эксцентricности «эритроцитарного стержня». Все это может существенно влиять на сосудистое сопротивление в венах.

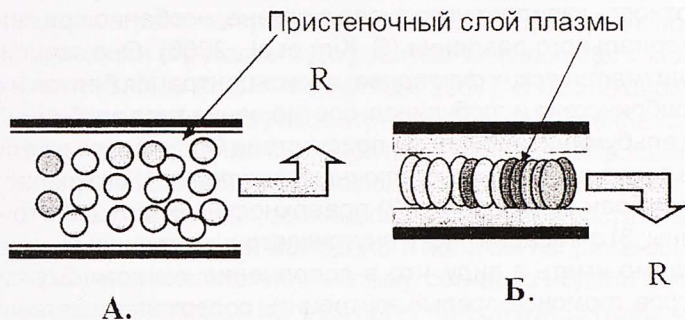


Рис. 27. Влияние осевого расположения эритроцитов на формирование пристеночного слоя плазмы в сосудистой трубке. А. – более высокое сопротивление движению крови с меньшим пристеночным слоем плазмы; Б. – уменьшение сопротивления при большем слое пристеночной плазмы.

Итак, огромное количество клеток, насчитывающее $25 \cdot 10^9$ эритроцитов, и циркулирующих по сосудам кровеносной системы, постоянно объединяется в комплексы, называемые *агрегатами эритроцитов*. Известно, что до 80% объемного кровотока приходится на веноулярные и венозные сосуды системы кровообращения, а сопротивление кровотока в этом отделе кровообращения на 50-60% зависит от агрегации эритроцитов. В условиях низкого напряжения сдвига в венах происходит интенсивное образование агрегатов эритроцитов и, следовательно, нарастание сопротивления кровотоку (Н. Meiselman, 1993; R. Ajmani, 1997; P. Bagchi et al., 2005). Кровь относится к неньютоновским жидкостям, и величина ее вязкости сильно зависит от скорости и напряжения сдвига. С повышением напряжения или скорости сдвига вязкость такой жидкости снижается. Основной причиной снижения вязкости является

распад агрегатов (деагрегация эритроцитов). Существует высокая степень взаимосвязи между вязкостью крови (особенно при низких скоростях сдвига) и агрегацией эритроцитов. Согласно нашим данным, агрегация эритроцитов существенно влияет на реологический профиль крови как в норме, например, при разных уровнях физической активности, при дегидратации организма (I.A. Tikhomirova, 2002), так и при патологии (A.V. Muravyov et al., 2002, 2007). Агрегация эритроцитов оказывает значительное влияние на функциональную плотность капиллярного русла в органе, особенно при снижении артериального давления (S. Kim et al., 2006). Она зависит от таких *плазматических факторов*, как концентрация белков и особенно фибриногена и глобулинов; соотношение типа альбумин/глобулин и альбумин/фибриноген; присутствие Ca^{2+} в среде и величина pH, а также собственно *клеточные факторы*: 1) вязкоэластичность мембран эритроцитов; 2) поверхностный заряд клеточной мембраны; 3) активация вне- и внутриклеточных сигнальных путей. Необходимо иметь в виду, что в дополнение к огромному числу рецепторов, гормонов, зрелые эритроциты содержат существенный набор циклаз, фосфолипаз, киназ, фосфатаз, а также рецепторзависимых и механически активируемых ионных каналов (G. Minetti, P. Low, 1998; D. Andrews et al., 2002). Имеются многочисленные свидетельства того, что эритроциты играют активную роль в реологии крови, гемостазе, отвечают на такие разнообразные стимулы, как бета-адренергические агонисты, NO, pO_2 , продукты активации тромбоцитов (G. Bergfeld, T. Forrester, 1992). Неудивительно, что модуляция микрореологических свойств становится важной мишенью фармакологических воздействий при лечении определенных сосудистых заболеваний (M. Martinez, et al., 1994; A.V. Muravyov et al., 2005). Исследованиями последних лет было показано, что агрегация эритроцитов изменяется при активации или ингибировании элементов вне- и внутриклеточных сигнальных путей (A.V. Муравьев, 2005; Тихомирова И.А. и др., 2006а, 2006б, 2007). Хотя зрелые человеческие эритроциты утратили ядро и структуры, ответственные за синтез нуклеиновых кислот, однако, они сохранили многие элементы сигнальных каскадов, в том числе мембранные рецепторы (J. Sundquist et al., 1999; J. F. Horga et al., 2000; L. Wang et al., 2005); функционально активные фосфодиэстеразы (ФДЭ) и аденилатциклазу (АЦ) (T. Oonishi et al., 1997), систему протеинкиназ и фосфатаз (G. Minetti et al., 2004). Получены отдельные данные о том, что активация или ингибирование элементов этих сиг-

нальных путей изменяет агрегацию эритроцитов. Так, инкубация эритроцитов с агонистами адренорецепторов сопровождалась существенным изменением их агрегации (А. В. Муравьев, А. А. Муравьев, 2005). При этом стимулирование АЦ и ингибирование ФДЭ приводило к выраженному снижению агрегации. Вместе с тем, сигнальные каскады, сопряженные с формированием межклеточного контакта, при агрегации эритроцитов, остаются мало изученными. Неясен и механизм взаимодействия типа «клетка-клетка» при формировании агрегатов эритроцитов. В настоящее время предложено две модели агрегации эритроцитов: *мостиковая* и *модель истощения* (B. Neu and H. Meiselman, 2007). В мостиковой модели агрегацию эритроцитов рассматривают как проявление конкурентного взаимоотношения сил, участвующих в формировании «мостиков», путем адсорбции макромолекул на сближающихся клетках, и *деагрегирующих сил*, возникающих из-за электростатической репульсации, напряжения мембраны и наличия напряжения сдвига в потоке. В противоположность этому, согласно модели истощения, агрегация проявляется как результат низкой концентрации белков, полимерных молекул вблизи клеточной поверхности, то есть, по сравнению с суспензионной средой, в области будущего взаимодействия клеток наблюдается относительное истощение агрегатообразующих молекул. Это снижение концентрации макромолекул у поверхности мембраны ведет к возникновению осмотического градиента, способствующего взаимодействию клеток. Как и в мостиковой модели, деагрегация в этом случае также происходит при повышении сил электростатической репульсации, напряжения мембраны и напряжения сдвига в потоке. При изучении феномена агрегации эритроцитов основное внимание уделяют его роли в патогенезе заболеваний и значительно меньше рассматривают физиологическую роль агрегации эритроцитов в механизмах изменения кровообращения на системном, органном и микроциркуляторном уровнях. Известные модели агрегатообразования не принимают во внимание механизмов формирования межклеточных контактов на основе трансмембранных связывающих белков – интегринов, селектинов или кадгеринов в комплексе с внутриклеточными соединительными белками (катенинами, винкулином, талином и альфа-актенином). Не уделяется внимания исследованию молекулярных мишеней (прежде всего киназ и фосфатаз), ответственных за изменение микрореологических свойств эритроцитов.

3.1.4. Деформационные свойства эритроцитов

Механическое поведение клеток крови, отдельных клеточных структур, молекулярные, коллоидные изменения изучает *микрореология крови*. Если диаметр сосудов приближается к диаметру частиц, то кровь нельзя рассматривать как однородную жидкость. Такая потоковая ситуация называется *двухфазной*, поскольку течение определяется реологическим поведением суспензионной среды – плазмы крови и деформацией форменных элементов, в основном эритроцитов. Для описания комплексного реологического поведения эритроцитов используется термин «деформируемость», поскольку известно, что для прохождения через микрососуды, диаметр которых меньше диаметра клеток, последние должны изменить форму, то есть деформироваться (рис. 28).



Рис. 28. Разная степень деформации двух соседних эритроцитов в сдвиговом потоке в микрокамере (эритроциты прикреплены к дну камеры одной «точкой» посредством «альбуминового мостика»); стрелками показаны точки прикрепления (А), участок мембраны эритроцита – «хвост», вытянутый из клетки при прикреплении ее одной точкой к дну микроканала (Б).

При деформационном сдвиге из клетки вытягивается участок мембраны, в той точке, где она прикреплена к поверхности микроканала. Для регистрации деформации эритроцитов в сдвиговом потоке в настоящее время начинают применять проточные микроканалы в комплексе с цифровыми камерами (цифровые окуляры) и компьютерами (рис. 29 и 30).

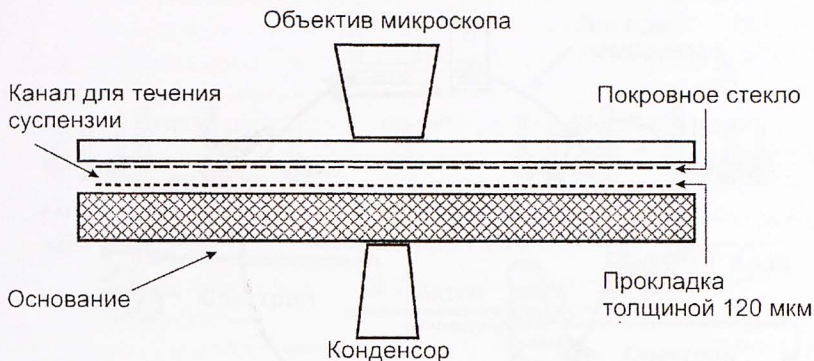


Рис. 29 А. Схема проточной микрокамеры для регистрации степени деформации эритроцитов в сдвиговом потоке

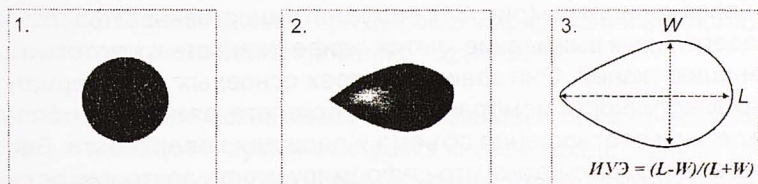


Рис. 29 Б. Эритроцит, закрепленный одной точкой, и деформированный в сдвиговом потоке ($\tau = 0,78 \text{ Нм}^{-2}$): 1 – недеформированный эритроцит до приложения сдвигового напряжения, 2 – деформированный эритроцит, закрепленный одной «точкой» к дну микрокамеры при помощи альбуминового «мостика».

Вся установка для точной регистрации степени деформируемости эритроцитов включает несколько узлов (рис. 30).



Рис. 30. Схема установки для регистрации изменения деформируемости эритроцитов.

Деформация эритроцитов – изменение их формы при движении через капилляры (рис. 31), является существенным фактором, определяющим выживание клеток, эффективность кровотока и оксигенацию тканей. Она зависит от трех основных характеристик: вязко-эластичности мембранного цитоскелета, вязкости цитоплазмы клетки и соотношения объема и площади поверхности. Большинство авторов считает, что деформируемость эритроцитов связана, главным образом, с мембранными свойствами эритроцитов (N. Mohandas, 1983; S. Manno et al., 2005).

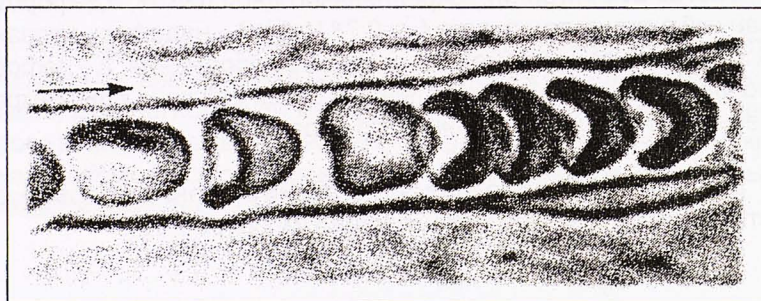


Рис. 31. Деформация эритроцитов в капилляре

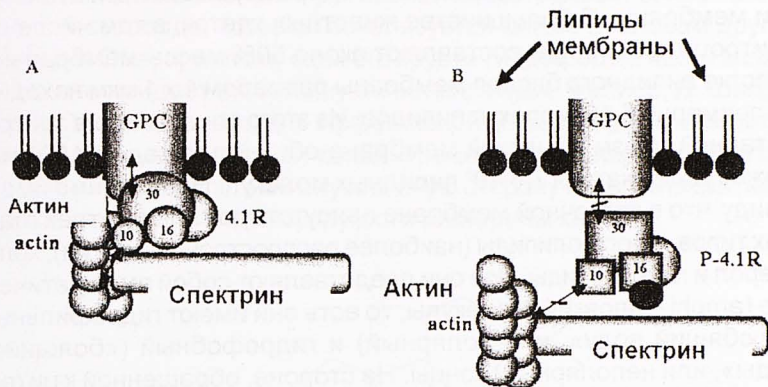


Рис. 32. Фрагмент мембраны эритроцита, с интегральными белками (гликофоринами – GPC) и комплексом белков подмембранного цитоскелета. На части рисунка А показано формирование комплекса интегральных белков мембраны и белков цитоскелета (спектрина, актина, аддуцина, доматина, тропомиозина, тропомиодулина и др.) с помощью ключевого белка полосы 4,1R (через его 30 килодальтонный домен) при дефосфолировании аминокислотных остатков этого белка протеинфосфатазами.

Все биологические мембраны, включая плазматическую мембрану и мембраны эукариотических клеток, представляют собой ансамбли липидных и белковых молекул, удерживающихся вместе с помощью нековалентных взаимодействий. Как показано на рис. 32, липидные молекулы образуют непрерывный двойной слой толщиной 4-5 нм. Липидный бислой – это основная структура мембраны, которая создает относительно непроницаемый барьер для большинства водорастворимых молекул. Белковые молекулы как бы растворены в липидном бислое. Белки выполняют в плазматической мембране ее разнообразные функции: одни из них обеспечивают транспорт определенных молекул внутрь клетки или из нее, другие являются ферментами и катализируют ассоциированные с мембраной реакции, а третьи осуществляют структурную связь цитоскелета с внеклеточным матриксом или же служат в качестве рецепторов для преобразования химических сигналов из окружающей среды. Мембраны клеток представляют собой подвижные текучие структуры. Большая часть составляющих их молекул липи-

дов и белков способна достаточно быстро перемещаться в плоскости мембраны. В большинстве животных клеток, в том числе и в эритроцитах, липиды составляют около 50% массы мембраны. В участке липидного бислоя мембраны размером 1×1 мкм находится примерно $5 \cdot 10^6$ молекул липидов. Из этого следует, что в эритроцитарной плазматической мембране общей площадью 150 мкм, может содержаться $7,5 \cdot 10^8$ липидных молекул. Необходимо иметь в виду, что в клеточной мембране присутствуют липиды трех главных типов – фосфолипиды (наиболее распространенный тип), холестерол и гликолипиды. Все они представляют собой амфипатические (amphi – двоякий) молекулы, то есть они имеют гидрофильный («любящий воду», или полярный) и гидрофобный («боящийся воды», или неполярный) концы. На стороне, обращенной к цитоплазме клетки, расположен белок, называемый *спектрином*, который образует разветвленную сеть. Для жидких компонентов клеточной мембраны спектриновая сеть совместно с другими мембранными белками анкирином и белком полосы 3 служит основой, образуя мембранный «цитоскелет» клетки. На долю спектрина приходится примерно 70% белков цитоскелета, а остальная масса – актиноподобные белки. Функция ассиметрических молекул спектрина (димеров и тетрамеров) заключается в поддержании формы клетки и ее эластичности. К интегральным белкам мембраны эритроцитов относятся гликофорины и белок полосы 3. При фосфолировании белка полосы 4,1R протеинкиназами белковый комплекс диссоциирует и клетка в целом становится более эластичной и легко деформируется (N. Mohandas et al., 1983; W. Nunomura, Y. Takakiwa, 2006). Мембранный цитоскелет состоит из структурного матрикса белков спектрина, актина, полосы 4,1, связанных с полосой 3 и гликофорином при помощи анкирина (рис. 32). Весь этот комплекс является ответственным за проявление эластичности и стабильности клетки в целом. Двойные связи в ненасыщенных углеводородных цепях увеличивают текучесть липидного бислоя. На текучесть мембраны эритроцитов значительное влияние оказывает концентрация холестерина в ней. Холестерин – третий основной класс мембранных липидов. Полярная ОН-группа придает молекуле слабые амфифильные свойства, в то время как замкнутая структура колец гидрофобна и внедряется между ацильными цепями других липидов (рис. 33). Это придает внутренней части бислоя меньшую вязкость, то есть делает ее более текучей. Снижение вязкости способствует латеральному перемещению липидов в плос-

кости липидного бислоя. Противоположный эффект связан с ОН-группой стероида, которая локализуется ближе к головам других липидов. Она, при этом, «цементирует» гидрофобные части мембраны, что придает ей большую жесткость (Дж. Фаллер, Д. Шилдс, 2003). Следовательно, для эффективной деформации эритроцитов необходима оптимальная концентрация холестерина, поскольку отклонение от последней в ту или иную сторону негативно сказывается на текучести и вязкоупругости мембраны клеток.

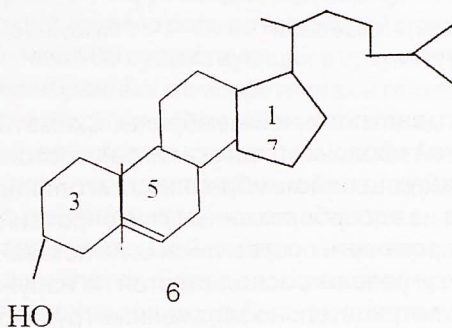


Рис. 33. Структурная формула холестерина.

Так в работе M. Martinez et al. (1994) найдена корреляция между повышенным содержанием холестерина в мембране эритроцитов больных сахарным диабетом и ростом степени их ригидности. Помимо регулирования текучести мембраны холестерин увеличивает механическую прочность бислоя. Таким образом, отклонение от нормального уровня холестерина приводит к нарушению реологических характеристик эритроцитов и в том числе их деформируемости. В состав эритроцитарных мембран входят гликолипиды. Имеется предположение, что именно при их участии может осуществляться межклеточное взаимодействие. Полярные головки гликолипидов в мембране эритроцитов ориентированы к поверхности клетки. Самые сложные из гликолипидов – ганглиозиды – содержат один или более остатков сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминовая кислота), которые несут отрицательный заряд (рис. 34). Она представляет интерес и в связи с тем, что участвует в инфицировании клеток вирусом гриппа.

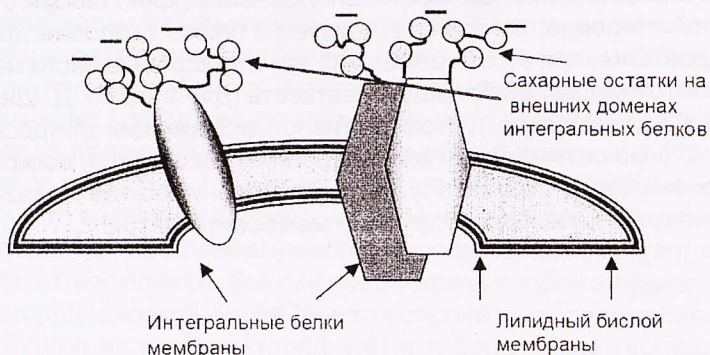


Рис. 34. Фрагмент клеточной мембраны. Схематическое изображение клеточной оболочки (гликокаликса), состоящей из боковых олигосахаридных цепей мембранных гликолипидов и гликопротеинов, а также из адсорбированных гликопротеинов и протеогликанов. Адсорбированные протеогликанов не показаны. Обратите внимание, что все углеводы располагаются на наружной стороне мембраны и имеют отрицательно заряженные группировки.

Биологические мембраны чрезвычайно асимметричны: наружные и внутренние монослои различаются как по липидному составу, так и по белкам, входящим в ее состав. Еще большая асимметрия наблюдается в распределении углеводов. Олигосахаридные боковые цепи гликолипидов и гликопротеинов во внутренних и в плазматических мембранах локализованы исключительно на той стороне мембраны, которая не контактирует с цитоплазмой. В плазматических мембранах все остатки сахаров выступают на внешнюю поверхность клетки, а во внутренних мембранах они обращены внутрь ограниченного мембраной компартмента. Термин *клеточная оболочка*, или гликокаликс, часто используется для обозначения обогащенной углеводами периферической зоны на поверхности большинства эукариотических клеток. При использовании различных красителей, например, рутениевого красного, эту зону можно отчетливо видеть в электронный микроскоп.

Углеводы, встречающиеся в мембранах, представляют собой олигосахаридные боковые цепи, связанные с плазматической мембраной гликолипидов и гликопротеинов. Кроме того, они часто входят в состав гликолипидов и протеогликанов, которые секретиру-

ются клетками и затем адсорбируются на клеточной поверхности. Протеогликаны состоят из большого числа полисахаридных цепей, присоединенных к белкам. Некоторые из таких адсорбированных макромолекул являются компонентами внеклеточного матрикса, так что вопрос о том, где кончается плазматическая мембрана и где начинается внеклеточный матрикс, можно считать чисто семантическим. Хотя высокая концентрация углеводов на клеточной поверхности должна оказывать существенное влияние на многие функции плазматической мембраны, природа этого влияния еще не известна. Предполагается, что углеводы, расположенные на клеточной поверхности, играют важную роль во взаимодействии между клетками.

Из более чем 100 существующих в природе различных моносахаридов в мембранных гликопротеинах и гликолипидах встречаются только девять: главные из них – *галактоза, манноза, фукоза, галактозамин, глюкозамин, глюкоза* и *сиаловая кислота*. Остатки сиаловой кислоты находятся обычно на концах углеводных боковых цепей, и в основном именно они ответственны за общий отрицательный заряд клеточной поверхности, характерный для всех эукариотических клеток. Боковые олигосахаридные цепи гликопротеинов и гликолипидов могут быть достаточно сложными. Хотя обычно эти цепи содержат менее 15 остатков сахаров, в них часто встречаются разветвления, причем сахара связываются друг с другом множеством различных способов. В принципе даже из трех сахарных остатков можно образовать более 1000 различных трисахаридов. До сих пор еще технически очень трудно определить последовательность сложных олигосахаридных боковых цепей в мембранных белках или липидах. Функция углеводных цепей в мембранных гликолипидах и гликопротеинах не ясна. Можно предположить, что определенным трансмембранным белкам эти цепи помогают «заякориваться» и правильно ориентироваться в мембране, предотвращая, таким образом, отрыв белков от мембраны, их соскальзывание в цитозоль или перескок с одной стороны бислоя на другую. Углеводы могут играть также какую-то роль в стабилизации пространственной структуры гликопротеина. Кроме того, не исключено, что они принимают участие в транспорте мембранных гликопротеинов, направляя их к соответствующему месту назначения в клетке или на ее поверхности, подобно тому, как специальные углеводные цепи лизосомных белков направляют эти растворимые гликопротеины к лизосомам. Однако на этом возможные функции углеводов, входящих в состав мембранных гликопротеи-

нов, по-видимому, не исчерпываются. Об этом свидетельствуют следующие данные: если клетки обработать антибиотиком, ингибирующим гликозилирование многих мембранных белков, то некоторые из таких не связанных с углеводами белков нормально включаются в плазматическую мембрану и при этом, очевидно, оказываются правильно ориентированными и стабильными. Более того, такие предполагаемые функции углеводов, как ориентация, «заякоривание», стабилизация и транспорт белков, не могут объяснить ни наличия углеводов в молекулах гликолипидов, ни сложности ряда углеводных цепей в гликопротеинах. Сложность некоторых олигосахаридов, входящих в состав гликопротеинов и гликолипидов плазматической мембраны, а также то, что углеводы располагаются только на поверхности клетки, свидетельствуют о важной роли углеводов в тонких процессах межклеточного узнавания. У некоторых клеток на поверхности имеются белки (лектины), связывающие определенные олигосахариды; можно предположить, что подобные лектины способны узнавать олигосахариды на поверхности других клеток и таким образом участвовать в управлении межклеточными взаимодействиями и участвовать, например, в агрегации эритроцитов. Лектины – класс белков, способных быстро, избирательно и обратимо связываться с сахарами. Они обнаруживаются на клеточной поверхности, где они предназначены для взаимодействия с углеводами соседних клеток. Лектины высокоспецифичны: они различают не только разные моносахариды, но и разные олигосахариды. В выяснении роли взаимодействий лектинов с углеводами в клеточном распознавании было выполнено ферментативное отделение нескольких молекул сиаловой кислоты от определенных гликопротеинов плазмы крови, и затем эти, лишенные сиаловой кислоты гликопротеины, ввели кроликам. Оказалось, что такие гликопротеины быстро исчезают из крови – в отличие от интактных молекул, сохраняющихся в крови некоторое время. Как показали исследования, гликопротеины заканчивают свое существование в печени. В результате удаления сиаловой кислоты из гликопротеинов галактоза, в норме недоступная для химического взаимодействия, обнажается и связывается с лектином на клетках печени. Впоследствии выяснилось, что если из молекулы гликопротеина удаляют и сиаловую кислоту и обнажающуюся галактозу, то скорость исчезновения гликопротеина из крови возвращается к нормальному значению. Исходя из этих данных был сделан вывод о том, что углеводные боковые цепи белков могут слу-

жить маркерами, указывающими молекулы, которые должны удаляться из кровотока и в итоге разрушаться. Подобно поверхностным углеводам, поверхностные лектины претерпевают изменения, соответствующие физиологическим и патологическим состояниям клетки. В. Р. Лотан и Э. Рад (1981) из Вейцмановского научного института обнаружили на поверхности человеческих и мышинных опухолевых клеток лектины, отсутствующие у нормальных клеток. Впоследствии было установлено, что эти лектины участвуют в развитии метастазов.

Другой класс лектинов – *селектины*, участвуют во взаимодействиях клеток крови и эндотелия. Это семейство углеводосвязывающих белков клеточной поверхности, функционирующих в различных временных межклеточных адгезионных взаимодействиях в кровяном русле. Селектины (или LEC-CAM) – это рецепторные молекулы, представляющие собой высоко асимметричные сложные белки необычного мозаичного строения. Каждая из молекул состоит из трех функциональных доменов: один из них кальций-зависимый лектин-связывающий домен служит якорем, удерживающим белок в клеточной мембране, второй рецепторный домен. L-селектин, гликопротеин клеточной мембраны лимфоцитов, опосредует адгезию лимфоцитов на клетках эндотелия. E-селектин и P-селектин обнаруживаются в основном в эндотелиальных клетках, причем лишь тогда, когда они активно привлекают лейкоциты. Их функции заключаются в связывании лейкоцитов с эндотелиальными клетками, в определении локализации лимфоцитов в лимфотических узлах и в миграции гранулоцитов в воспаленные ткани. Эти молекулы были впервые найдены в лимфоцитах как играющие важную роль в направлении миграции лимфоцитов (lymphocyte homing) – движение субклонов лимфоцитов к лимфоузлам, где они узнают специфические лиганды в High-walled endotelial клетках (HWL), покрывающих сосуды лимфоузлов. Рецепторы лимфоцитов, вовлеченные в этот процесс, называются лимфоцитарные homing рецепторы, а лиганды в лимфоузлах, гликоконъюгаты, вазокулярными адресинами (adressin). Несомненно, что самый распространенный моносахарид – глюкоза существенно влияет на микрореологические свойства эритроцитов. Асимметричное распределение транспортных белков в клетке эпителия кишечника приводит к сквозному транспорту глюкозы из полости кишки через клетку в кровь. Глюкоза поступает в клетку через клеточную апикальную мембрану посредством Na^+ -зависимого симпорта глюкозы и выходит из клет-

ки (по градиенту своей концентрации) путем облегченной диффузии, опосредуемой другим белком-переносчиком глюкозы, располагающимся в базальной и латеральной мембранах. Градиент Na^+ , который приводит в движение симпорт глюкозы, поддерживается Na^+/K^+ АТФ-азой, находящейся в базальной и латеральной плазматических мембранах; благодаря этому ферменту внутриклеточная концентрация Na^+ сохраняется на низком уровне. В плазматических мембранах многих животных клеток существует, по крайней мере, пять различных белков-переносчиков аминокислот, которые действуют как системы симпорта, перенося одновременно ионы Na^+ , причем каждый из этих белков специфичен для группы родственных аминокислот. Градиент концентрации Na^+ может также приводить в действие системы антипорта. Например, в оплодотворенном яйце морского ежа значительное повышение внутриклеточного рН активирует синтез белков и ДНК; это изменение рН вызывается потоком H^+ из клетки, возникающим благодаря входу Na^+ в клетку. Во многих клетках Na^+ -зависимые белки-переносчики служат для доставки в клетку метаболитов, подобных сахарам и аминокислотам. Поглощение глюкозы клетками может зависеть от концентрации инсулина (за исключением клеток мозга и печени). В цитоплазме клеток имеются неактивные транспортные белки. Инсулин стимулирует их переход в активную форму и встраивание в мембрану, что увеличивает пропускную способность мембраны для глюкозы. При инкубации эритроцитов с глюкозой, инсулином и при

их сочетанном воздействии было обнаружено изменение микрореологических характеристик этих клеток. Произошло достоверное снижение агрегации и ригидности эритроцитов и снижение вязкости их суспензий (рис. 35).

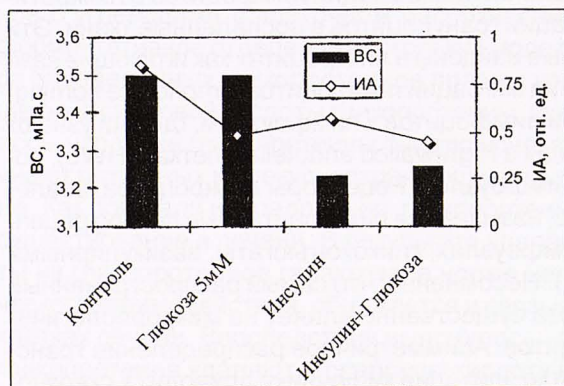
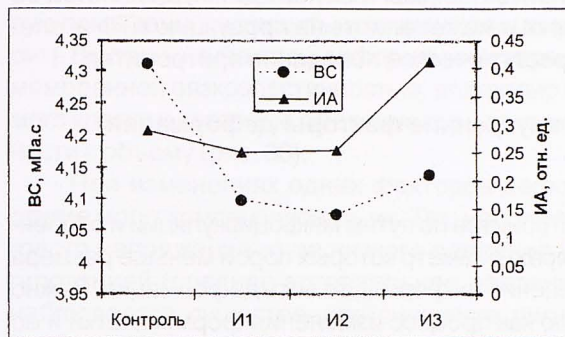


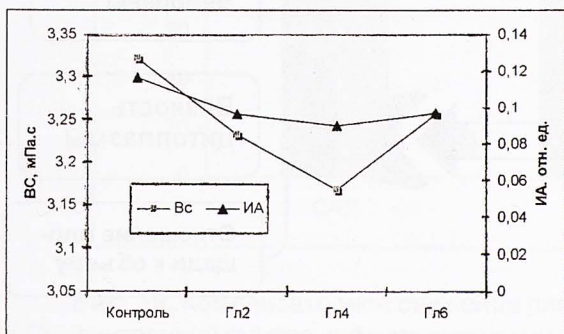
Рис. 35. Изменение микрореологических свойств эритроцитов при их инкубации с глюкозой (5 мМ) и инсулином (0,01 М.Е./мл)



При снижении концентрации инсулина в среде инкубации эритроцитов наблюдали уменьшение как агрегации, так и вязкости суспензий. Однако при очень низкой концентрации этот эффект исчезал (рис. 36).

Рис. 36. Дозозависимое измерение микрореологических свойств эритроцитов при их инкубации с инсулином в присутствии глюкозы (5 мМ). Обозначения: I1 – 0,1 М.Е./мл; I2 – 0,01 М.Е./мл; I3 – 0,001 М.Е./мл.

При инкубации эритроцитов в среде с разной концентрацией глюкозы (2, 4 и 6 мМ) отмечали доза-зависимое изменение их агрегации и деформации (рис. 37).



При этом агрегация эритроцитов снижалась достоверно, по сравнению с контролем (инкубация с изотоническим раствором NaCl без глюкозы), при концентрации в среде глюкозы 2 и 4 мМ.

Рис. 37. Изменение вязкости суспензии эритроцитов (BC) и индекса их агрегации (ИА) при инкубации клеток с глюкозой в разных концентрациях (15 мин, при 37°C; концентрации: 2 мМ, 4 мМ и 6 мМ)

Облегченная диффузия может лишь выравнять концентрации глюкозы в крови и в клетках. Однако внутри клеток глюкоза быстро исчезает, либо, превращаясь в гликоген, либо расходуясь на метаболические нужды. Это препятствует выравнению кон-

центрационного градиента глюкозы и служит движущей силой ее транспорта внутрь клетки и может влиять на продукцию АТФ и, следовательно, на микрореологическое поведение эритроцитов.

3.1.5. Внешние и внутренние факторы деформации эритроцитов

Для движения эритроцитов по путям микроциркуляции и особенно в обменных капиллярах, диаметр которых порой меньше размера клеток, требуется изменение их формы, то есть деформация. Важно различать *деформацию* как процесс изменения формы клетки и ее *деформируемость* как способность к этому изменению. Иными словами, деформируемость клетки отражает ее степень податливости действию деформирующих факторов (сил). Конечный эффект дефор-

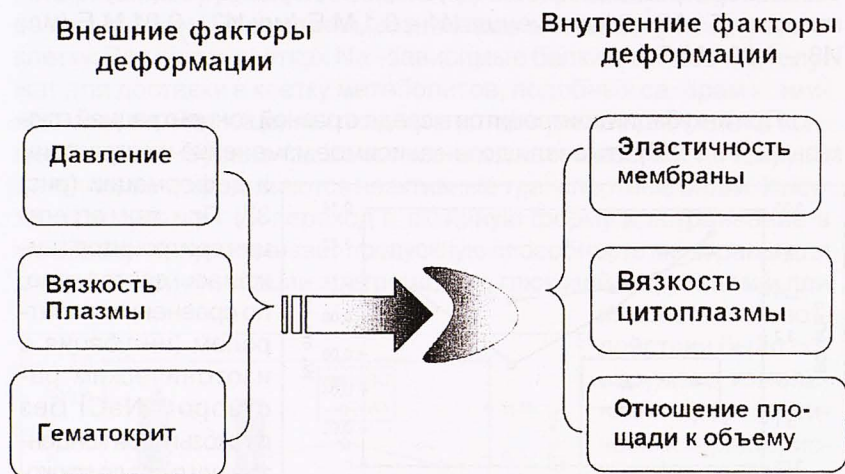


Рис. 38. Схема, иллюстрирующая деформацию эритроцитов как результат взаимодействия внешних и внутренних (присущих самим клеткам) факторов.

мационного течения эритроцитов через узкие капилляры зависит от конкурентного взаимодействия внешних деформирующих сил и внутренних деформационных факторов (способности клетки к изменению формы). К внешним деформирующим факторам относят: *величину среднего динамического давления, создающего напряжение сдвига*

на клетке, вязкость плазмы или другой суспензионной среды, в которую помещены эритроциты и концентрацию эритроцитов (гематокрит). Внутренние факторы деформации эритроцитов ассоциированы с мембранной вязкоэластичностью, вязкостью внутреннего содержания клетки и степенью сферичности – отношения площади поверхности к объему (рис. 38).

При изменениях одних факторов деформации эритроцитов другие могут компенсировать их. Так, например, при снижении сдвигового напряжения из-за низкого давления у лиц с артериальной гипотонией (среднее артериальное давление ниже 75 мм рт. ст.) наблюдается существенное снижение ригидности эритроцитов, особенно у физически активных лиц (рис. 39). Это обеспечивает необходимую перфузию эритроцитов в обменных капиллярах для эффективной оксигенации тканей.

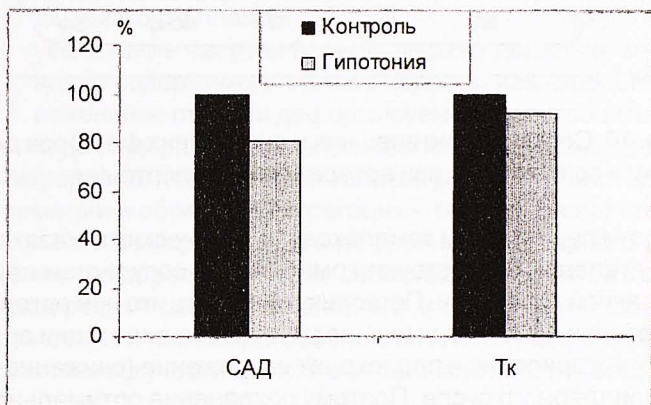


Рис. 39. Компенсаторное снижение ригидности эритроцитов (Тк – внутренний фактор деформации) у лиц со сниженным артериальным давлением (САД)

Другой вариант компенсации наблюдается у гипертензивных пациентов. В этих условиях выявляется заметное повышение индекса ригидности эритроцитов, на 10-12%, уменьшение отношения площади поверхности к объему клеток и некоторый прирост средней концентрации гемоглобина в эритроците как показатель возросшей цитоплазматической вязкости. Все это компенсируется выраженным увеличением внешних факторов деформации эритро-

цитов – систолического артериального давления (САД) на 45-65%, гематокрита – на 12% и вязкости плазмы – на 10-15% (рис. 40).

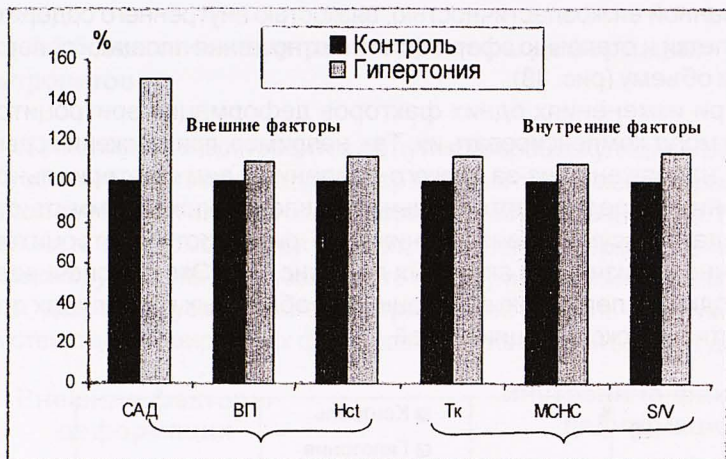


Рис. 40. Соотношение внешних и внутренних факторов деформируемости эритроцитов при артериальной гипертонии.

Все эти перестройки комплекса реологических показателей в какой-то степени способствуют компенсации сосудистых нарушений при данной патологии. Поскольку известно, что при артериальной гипертонии не только уменьшается резерв дилатации артерий и крупных артериол, но и происходит разрежение (снижение плотности) капиллярного русла. Поэтому сохранение оптимальной деформации эритроцитов становится важной стратегической задачей микроциркуляции для достижения эффективной перфузии тканевых микрорайонов и их оксигенации. Поддержание нормальной деформируемости мембраны и механической стабильности эритроцита является важным фактором оптимальной реализации функции этих клеток (N. Mohandas and J. Chasis, 1995). Двумерный спектринный цитоскелет и интегральные белки мембраны регулируют эти механические свойства клетки. Исследование патологических эритроцитов с определенными мутациями структурных белков дало возможность определить молекулярную и структурную основу мембранной деформируемости и ее механической стабильности. Мутации белков полосы 3 ведет к более выраженной связи этого интегрального

белка с спектриновым цитоскелетом и заметному повышению ригидности мембраны клетки. Разрыв латеральных связей типа: «протеин-протеин» (таких как *спектрин-спектрин* взаимодействий из-за мутаций либо альфа- или бета спектрина, а также из-за нарушения связи типа *спектрин-актин протеин 4,1* вследствие мутаций в протеине 4,1) заметно снижает механическую стабильности мембраны.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что нормальные эритроциты чрезвычайно податливы сдвигу. Исследование деформируемости красных клеток показало, что доминирующая роль в этом процессе принадлежит *мембране*, при этом наблюдается следующее поведение:

- передача градиента скорости через мембрану и участие цитоплазмы в сдвиговом течении;
- прирост удлинения эритроцитов с увеличением скорости сдвига и/или при повышении вязкости суспензионной среды (вязкости плазмы);
- увеличение частоты периодического движения мембраны вокруг содержимого клетки с нарастанием скорости сдвига;
- изменение степени деформируемости эритроцитов происходит при разных патологических состояниях организма.

Микрореологические свойства эритроцитов – их способность к деформации и обратимой агрегации – обеспечивают оптимальную текучесть в микрососудах и на уровне регионарного кровотока. Именно микрореологические свойства эритроцитов могут подвергаться регуляторному изменению при активации сигнальных каскадов клеток и тем самым обеспечивать адаптивную перестройку всей системы текучести крови и ее транспортного потенциала.

Библиографический список

1. Джонсон, П. Периферическое кровообращение [Текст] // М. – Медицина, 1982. – 396 с.
2. Галенок, В.А., Гостинская, Е.В., Диккер, В.Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена [Текст]. – Новосибирск: Наука, 1987. – 258с.
3. Еремин, Н.Н. Реологические свойства крови у лиц с разным уровнем артериального давления [Текст] // автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Ярославль, 2002. – 22 с.
4. Замышляев, А.В. Реологические свойства крови у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией [Текст] / автореф. дисс. ... кан. мед. наук. – Ярославль, 2002. – 24 с.
5. Ивенс, И., Скейлак, Р. Механика и термодинамика биологических мембран [Текст]. – М. : Мир, 1982. – 304 с.
6. Куприянов, В.В., Караганов, Я.Л., Козлов, В.И. Микроциркуляторное русло [Текст]. – М. : Медицина, 1975. – 208 с.
7. Мельников, А.А. Комплексный анализ факторов, взаимосвязанных с реологическими свойствами крови у спортсменов [Текст] // автореф. дисс... докт. биол. наук. – Ярославль, 2004. – 46 с.
8. Муравьев, А.А. Гемореологические профили при физической активности и повышенном артериальном давлении [Текст] // автореферат диссертации ... канд. биол. Наук. – Ярославль, 1999. – 21 с.
9. Муравьев, А.В., Тихомирова, И.А., Борисов, Д.В. Анализ влияния плазменных и клеточных факторов на агрегацию эритроцитов разных возрастных популяций [Текст] // Физиология человека. – 2002. – Т. 28. – № 4. – С. 144-148.
10. Муравьев, А.В., Зайцев, Л.Г., Муравьев, А.А. и др. Оптимальный гематокрит в норме и патологии [Текст] // Мат. междунар. конф. «Гемореология в микро- и макроциркуляции». – Ярославль. – 2005. – С. 17
11. Селезнев, С.А., Вашетина, С.М., Музаркевич, Г.Е. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии [Текст]. – Л. : Медицина, 1976. – 207с.
12. Селезнев, С.А., Назаренко, Г.И., Зайцев, В.С. Клинические аспекты микрогемодикуляции [Текст]. – Л. : Медицина, 1985. – С. 52-72.
13. Сулоев, Е.П. Изменение реологических свойств крови, трансапиллярного обмена, газового состава и кислотно-основного состояния крови при адаптации к мышечным нагрузкам [Текст] //

автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Ярославль, 1995. – 20 с.

14. Тихомирова, И.А., Муравьев, А.В., Гусева, Е.П. Адрено-активность организма и агрегатные свойства эритроцитов в норме и при патологии [Текст] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – №2 (18). – С. 63-68.

15. Фолков, Б. Активные и пассивные компоненты в регуляции емкости кровеносных сосудов [Текст] // в сб.: тр. междунар. симпоз. по регуляции емкостных сосудов.- М. : Медицина, 1977. – С.7-19.

16. Чернух, А.М., Александров, П.Н., Алексеев, О.В. Микроциркуляция. -М. : Медицина, 1975. – 455 с.

17. Якусевич, В.В. Макро-и микрогемореологические нарушения при эссенциальной артериальной гипертонии и их модификация под действием основных классов антигипертензивных средств // автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Москва, 2000. 46 с.

18. Ajmani, R. Hypertension and Hemorheology // Clin. Hemorheology and Microcirculation. 1997, 17, 397 – 420.

19. Bagchi, P, Johnson, P.C., Popel. A.S. Computational fluid dynamic stimulation of aggregation of deformable cells in a shear flow / / J Biomech Eng.- 2005.- Vol.127.- P.1070-1080. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Cellular determinations of low-shear blood viscosity // Biorheology.- 1997. – Vol. 34.- N3.- P. 235-247.

20. Boisseau, M.R., Roudaut M.F., Taccoen, A. Red cell aggregation and microcirculation // Clin. Hemorheol.-1995.-,Vol.15.- P.428

21. Brun, J.F., Khaled, S., Raynaud, E., Bouix, D., Micallef, J.P. and Orsetti, A. The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevans to physiology and pathophysiology? // Clin. Hemorheol. and Microcirculation. -1998. – Vol. 18. – P. 104-109.

22. Cokelet, G.B., Meiselman, H.J. Rheological comparison of hemoglobin Solutions and erythrocyte suspensions // Science.-1968.- Vol.-162.-P.275-277.

23. Creteur, J., Sun, Q., Abid, O et al., Normovolemic hemidilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock // J Appl Physiol.-2001.- Vol. 91.- P.1701-1707.

24. Cummings, D.M., Ballas, S.K., Ellison, M.J. Lack of effect of pentoxifylline on red blood cell deformability J Clin Pharmacol, 1992, 32, 1050-1053.

25. Dintenfass, L. Clinical Applications of Hemorheology // In.: The Rheology of blood, blood vessels and associated tissues.-Oxford

Press, 1981.-P.22-50.

26. Fonay, K., Zambo, K., Radnai, B. Effect of high blood viscosity on pulmonary circulation: data optimal hematocrit in patients with hypoxic polycythemia secondary // Clin. Hemorheol. – 1995. – Vol. 15.- N 3. – P. 552 – 556.

27. Forconi, S., Guerrini, M. Do hemorheological laboratory assays have any clinical relevance? // Clin. Hemorheol. – 1996. – Vol. 16. – N 1. – P. 17 – 21.

28. Gaehtgens, P. Blood rheology and blood flow in the circulation – current knowledge and concepts // Rev. Port. Hemoreol.-1987.- Suppl.1.-P.5-16.

29. Goldstone, J., Schmid-Schonbein, H., Wells, R. The rheology of red cell Aggregates // Microvasc. Res.-1970.-Vol. 2. – P.273-286.

30. Hochmuth, R.M., Waugh, R.E. Erythrocyte membrane elasticity and viscosity // Ann. Rev. Physiol.-1987.-Vol.49.-P.209-219.

31. Fahraeus, R. The influence of the rouleau formation of the erythrocytes on the rheology of the blood // Acta Med. Scand.- 1958.- Vol. 161.-P.151-157.

32. Kim, S., Aleksander, S. Popel, Marcos Intaglietta, and Paul C. Johnson. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle. Physiol Heart Circ Physiol. 2006.- Vol.290.- H941-H947.

33. London, M. The role of blood rheology in regulating blood pressure // Clin. Hemorheol. and Microcirc.- 1997.- Vol. 17.- P. 93-106.

34. Lowe, G.D.O., Barbenel, J.C. Plasma and blood viscosity // Clin. Blood Rheology, 1988.- CRC Press, Boca Raton G.D.O. Lowe, ed.- Vol.1.- P. 11-44.

35. Manno, S, Takakuwa, Y, and Mohandas, N. Modulation of Erythrocyte Membrane Mechanical Function by Protein 4.1 Phosphorylation // Biol. Chem.-2005.-Vol. 280.-Issue 9.- P.7581-7587.

36. Martini, J, Carpentier, B, Chavez, Negrete, A, Cabrales, P, Tsai AG, Intaglietta M. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity // Clin Hemorheol Microcirc.- 2006.- Vol. 35(1-2).- P. 51-57.

37. Meiselman, H.J. Red blood cell role in RBC aggregation: 1963-1993 and beyond // Clin. Hemorheol. 1993. – Vol.13.- P.575-592.

38. Meiselman, H.J.. *In vivo* circulatory correlates of altered RBC aggregation // Biorheology. 2002.- Vol.35.- P. 62-63.

39. Merrill, E.W., Benis, A.F., Gilliland E.R. Pressure flow relations of human blood in hollow fibres at low flow rates // J. Appl. Physiol.-

1965.-Vol.20.-5.-P.954.

40. Messmer K. Hemodilution // Surg. Clin. North. Am. – 1982. – Vol. 5. – P. 659 – 664.

41. Mohandas, N, Chasis, JA, Shohet, SB. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape // Semin Hematol.- 1983.- Vol. 20(3).- P. 225-242.

42. Muravyov, A.V., Meiselman, J. H., Yakusevich, V.V. Zamishlayev, A. V. Effects of antihypertensive therapy on hemorheological profiles in female hypertensive patients with initially low or high whole blood viscosity // *Clin Hemorheol and Microcirc.*- 2002.-Vol. 26.- P.125-135.

43. Neu, B., Armstrong, J.K., Fisher, T.C., Meiselman, H.J. Aggregation of human RBC in binary dextran-PEG polymer mixtures / / *Biorheology.*- 2001.- Vol. 38.- N 1.- P. 53-68.

44. Nunomura, W, Takakuwa, Y. Regulation of protein 4.1R interactions with membrane proteins by Ca^{2+} and calmodulin // *Front Biosci.*- 2006.- Vol. 11.- P.1522-1539.

45. Oonishi, T., Sakashita, K., Uysaka, N. Regulation of red blood cell filterability by Ca^{2+} influx and cAMP- mediated signaling pathways // *Am. J. Physiol.* --1997.- V.273. (Cell. Physiol. 42).--P. 1828-1834.

46. Priers, A.R., Secomb, T.W. Rheology of the microcirculation. *Clinical Hemorheology and Micricirculation* 29 (2003), N3-4, P. 143-148.

47. Reinhart, W.H., Singh, A. Erythrocyte aggregation: the roles of cell deformability and geometry // *Eur. J. Clin. Invest.* 1990.-Vol. 20.- P. 458-462.

48. Rosenson, A., Hafner, J. Rheological changes in hypertensive patients treated with ramipril // *Clin. Hemorheol.* – 1995.- Vol. 17.- P.41-46.

49. Schmid-Schönbein, H.W. Blood rheology in hemoconcentration // *High Altitude Physiol. and Med.* – New York: Springer. – 1982.- P. 109-116.

50. Sutton J. VO_2 max – new concept on an old theme // *Med. Sci. Sports Exers.*- 1992.- Vol.24.- N1.- P. 26-29.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОРЕОЛОГИИ

4.1. Синдром повышенной вязкости

Состоянию здоровья или болезни может соответствовать определенная картина вязкости крови каждого индивидуума. Такие параметры как вязкость цельной крови, вязкость плазмы, величина гематокрита, агрегация и деформируемость эритроцитов, концентрация белков плазмы и их соотношение могут быть разными при физиологических и патологических состояниях организма.

Более тридцати лет назад был описан *синдром гипервязкости* крови. В дальнейшем он был обнаружен при сердечно-сосудистых заболеваниях, бронхиальной астме, диабете, при многих формах рака. Нормальные значения реологических параметров приведены в таблице 5.

Таблица 5.

Нормальные значения вязкости крови, определяющие ее факторы и критерии нарушений реологии по типу гипервязкости (по L. Dintenfass, 1984)

Факторы вязкости	Нормальные значения	Критерии нарушений
Гематокрит, %		
Мужчины	46,8±3,1	ниже 40; выше 50%
женщины	41,2±1,5	ниже 35; выше 48%
Вязкость плазмы, мПа·с	1,23±0,09	выше 1,35
Вязкость крови при 180 с⁻¹, мПа·с		
мужчины	5,44±0,75	выше 6,0
женщины	4,70±0,30	выше 5,8
Агрегация эритроцитов (СОЭ)	109±7,4	выше 20 мм/час
Ригидность эритроцитов (величина Tk)	0,96±0,06	выше 1,0

Таким образом, комплекс гемореологических нарушений может быть рассмотрен как *синдром гипервязкости крови (СГК)*, который включает:

- повышение числа клеток крови (в основном эритроцитов, повышение Hct > 50%);
- увеличение концентрации белков плазмы (фибриноген, снижение отношение А/Г);
- повышение внутренней вязкости эритроцитов, изменение механических свойств мембраны и увеличение вязкости внутреннего содержимого клетки;
- подъем агрегации эритроцитов.

С гемодинамической точки зрения, появление синдрома гипервязкости может привести (по механизму «обратной связи») к ишемии или тромбозу. Кроме того, гипервязкость крови сказывается на транспорте ею кислорода и доставке его в тканевые микрорайоны. При артериальной гипертензии тоже довольно часто встречается синдром гипервязкости крови. У 10-15% гипертензивных пациентов параметры гемореологического профиля соответствовали критериям, приведенным в табл. 5. Его существенным проявлением может быть снижение скорости и объема кровотока, при этом увеличивается скорость сдвига на стенке сосуда, что вызывает повреждение или изменение функциональной активности эндотелиальных клеток. Такой реологический феномен как *гиперагрегация* эритроцитов (когда данная характеристика отличается от нормальных значений на 2 сигмы) ведет к замедлению вращения клеточной мембраны вокруг цитоплазмы эритроцита. В условиях нормального кровотока это способствует усилению экстракции кислорода из клеток. Следовательно, выраженная агрегация эритроцитов может стать причиной ухудшения доставки кислорода в ткани и к её ишемии. Транспорт кислорода в сосудистой системе пропорционален насыщению гемоглобина кислородом (%), величине объемного кровотока (Q) и концентрации эритроцитов (Hct):

$$TO_2 = K \cdot SatO_2 \cdot Q \cdot Hct, (16)$$

где TO_2 – величина транспорта кислорода кровью,

$K \cdot SatO_2$ – степень насыщения молекул гемоглобина кислородом, Q – величина объемного кровотока, Hct – гематокрит.

Согласно уравнению Пуазелля, объемный кровоток пропорционален отношению давления крови (P) к величине сопротивления R. В свою очередь, последний параметр определяется состояни-

ем сосудистого русла (Z) и величиной вязкости цельной крови (η), отсюда:

$$Q = \Delta P / R = Z \cdot \eta \quad (17)$$

Если объединить два вышеприведенных уравнения, то можно получить, что:

$$TO_2 = (C \cdot Hct) / (\eta \cdot Z) \quad (18)$$

В том случае, если не наступает компенсаторная вазодилатация, то эффективность доставки кислорода в ткани определяется отношением гематокрита к вязкости крови (Hct / η). При синдроме гипервязкости происходят заметные изменения этого отношения. Типичные изменения иллюстрирует гемореологический профиль больных артериальной гипертонией, осложненной гипервязкостью крови (рис. 39).

4.2. Измерение гемореологических параметров при ряде заболеваний и концепция реологических профилей

Для того, чтобы определить и классифицировать синдром гипервязкости при том или ином патологическом состоянии, необходимо измерять несколько макро- и микроскопических параметров (вязкость крови и плазмы, агрегацию и деформируемость эритроцитов). Следовательно, точное описание синдрома гипервязкости крови (СГК) должно включать результаты измерений:

- вязкости крови и плазмы при разных скоростях сдвига;
- параметры агрегации эритроцитов (время агрегации, порог агрегации-деагрегации);
- индексы деформируемости;
- свойства мембраны эритроцитов (ее текучесть).

В таблице 6 приведены основные методы регистрации реологических характеристик, которые используются в гемореологической лаборатории (J.F. Stoltz, 1991).

Таблица 6.

Основные методы исследования показателей, для построения гемореологического профиля

Методы	Измеряемые характеристики	Комментарий
Капиллярная вискозиметрия	Вязкость плазмы, вязкость суспензии эритроцитов в буферном растворе (при отсутствии агрегации эритроцитов)	Современные капиллярные приборы на микросхемах обеспечивают регистрацию вязкости крови при большом диапазоне скоростей сдвига с высокой точностью (до 0,0001 величины)
Ротационная вискозиметрия	Вязкость крови при низких и высоких скоростях сдвига	Нет единого стандарта при использовании данного типа вискозиметров
Фильтрационные методы (нуклеопоровые фильтры или их аналоги с диаметром пор 4-5 мкм)	Индексы деформируемости эритроцитов	При простоте метода имеются трудности в интерпретации результатов
Лазерная дифрактометрия (e.g. LORCA)	Деформируемость эритроцитов	Приборы дают хороший уровень точности, но весьма дорогостоящие
Методики с использованием проточных микрокамер	Деформируемость эритроцитов, индексы мембранной эластичности эритроцитов	Пригодны для научных исследований, но трудоемки при массовых клинических измерениях деформируемости эритроцитов
Агрегатометрия на основе оценки светопропускания (Myrenne aggregometer, Germany)	Индексы агрегации	Наиболее удобный прибор для клинической диагностики. Однако имеет недостатки при точных исследованиях деталей агрегационного процесса в научных исследованиях

Методы	Измеряемые характеристики	Комментарий
Агрегатометрия с использованием светорассеивания лазерного луча	Индексы агрегации	Имеет те же особенности, что и Myrenne aggregometer
Прямая регистрация агрегации эритроцитов при микроскопии и компьютерном анализе изображения	Индексы агрегации	Весьма трудоемкий метод, однако незаменим в научных исследованиях, где требуется визуализация процесса агрегации (в сочетании с компьютерной регистрацией)
Методики определения концентрации белков плазмы и их соотношения	Альбумины, глобулины, фибриноген (соотношения: альбумин/фибриноген, альбумин/глобулин)	-

После того, как эти параметры будут измерены, можно построить гемореологический профиль того или иного состояния на основе графического представления изменения (в процентах) всего комплекса параметров по отношению к тому или иному контрольному уровню. На рис. 39. приведен характерный реологический профиль у гипертензивных пациентов (мужчин) с синдромом гипервязкости крови (СГК). На рисунке приведены величины изменения основных гемореологических параметров в процентах к данным здоровых лиц. Динамика изменений представленных параметров формирует характерный гемореологический профиль данного патологического состояния. При таком графическом представлении можно четко выявлять наиболее выраженные гемореологические изменения для их последующей коррекции. Еще в 1962 году было показано, что изменения вязкости крови являются одной из ведущих особенностей сердечной декомпенсации. Было установлено, что чем значительнее тяжесть заболевания, тем заметнее проявление *синдрома гипервязкости*. При этом реологический профиль пациентов с СГВ отличался повышением агрегации эритроцитов и вязкости цельной крови, например, при артериальной гипертонии (рис. 39).

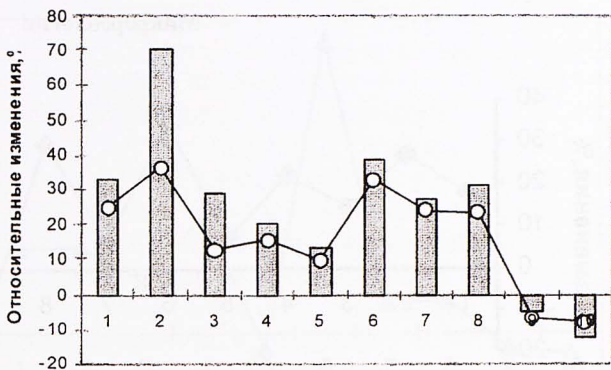


Рис. 39. Гемореологический профиль лиц с артериальной гипертензией (в сочетании с синдромом гипервязкости). Линией показан гемореологический профиль общей популяции больных артериальной гипертензией, а столбиками – у лиц с синдромом гипервязкости.

Обозначение: 1- вязкость крови при высоких скоростях сдвига; 2- вязкость крови при низких скоростях сдвига; 3- вязкость суспензии эритроцитов с $Ht=45\%$; 4 – вязкость плазмы; 5- гематокрит; 6 – агрегация эритроцитов; 7 – концентрация фибриногена; 8 – индекс деформируемости эритроцитов; 9- отношение альбумин/глобулин; 10- отношение гематокрита к вязкости крови (характеризует эффективность доставки кислорода в ткани).

На рисунке 39 приведены величины изменения основных гемореологических параметров в процентах к данным здоровых лиц. Динамика изменений, представленных параметров, формирует характерный *гемореологический профиль* лиц, страдающих данным заболеванием. При таком графическом представлении можно четко выявлять наиболее выраженные гемореологические изменения для их последующей коррекции. При атеросклерозе синдром гипервязкости характеризуется значительными изменениями микро-реологических параметров крови. В первую очередь деформируемости эритроцитов и их агрегации (рис. 40).



Рис. 40. Гемореологический профиль больных атеросклерозом нижних конечностей. Высокая вязкость крови, связанная, в значительной мере, с микрореологическими изменениями: приростом агрегации эритроцитов (6) и увеличением их ригидности (8). Стрелками показаны изменения агрегации и деформации (ригидности) эритроцитов.

Обозначения те же, что на рис. 39.

При исследовании крови у пациентов с диабетической микроангиопатией было обнаружено (J.F. Stoltz et al., 1991):

- повышение вязкости плазмы и сыворотки;
- увеличение вязкости цельной крови в основном из-за прироста концентрации фибриногена, α_1 и α_2 -глобулинов (снижение текучести крови наблюдали и при высоких напряжениях сдвига);
- изменение деформируемости эритроцитов при снижении уровня АТФ в клетках;
- повышение агрегации эритроцитов (это сочетается с нарастанием концентраций фибриногена, глобулинов и липопротеинов в плазме).

Регистрация гемореологического профиля у больных диабетом второго типа показала, что при умеренном повышении показателей вязкости крови и плазмы выраженно изменялась только агрегация эритроцитов (рис. 41).

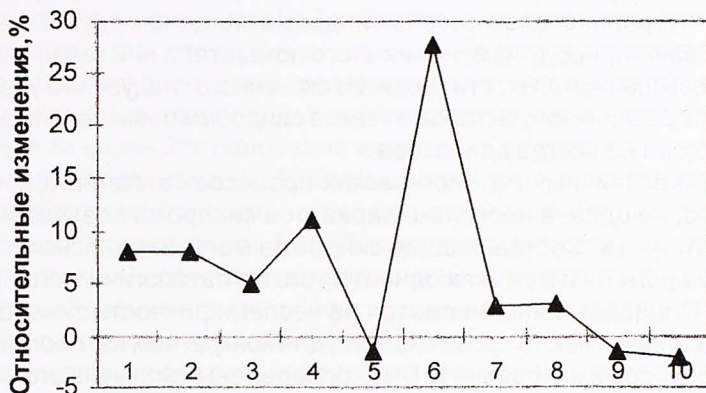


Рис. 41. Гемореологический профиль больных диабетом второго типа.

Обозначения те же, что на рис. 39

Таким образом, при гипервязкости крови наблюдается комплекс изменений ее реологических свойств (рис. 42): повышение вязкости цельной крови и плазмы, уменьшение деформируемости эритроцитов, увеличение гематокритного числа и концентрации фибриногена, усиление агрегации эритроцитов. Между тем значимость перечисленных компонентов синдрома далеко не одинакова. Так, без увеличения вязкости крови как таковой нельзя говорить о синдроме повышенной вязкости, даже при наличии гемоконцентрации и гиперфибриногемии.

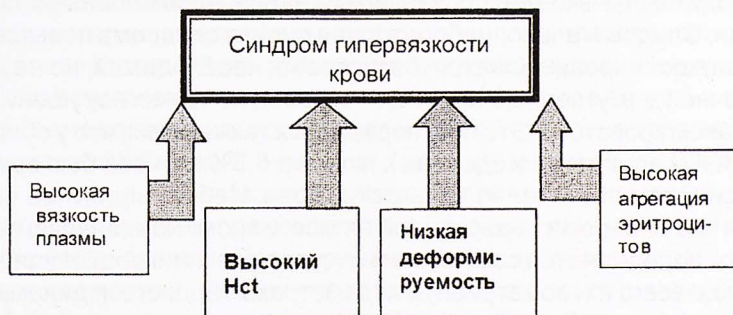


Рис. 42. Факторы, связанные с синдромом гипервязкости крови.

Таким образом, возрастание вязкости крови – это определяющий, интегральный показатель синдрома, тогда как другие лишь раскрывают природу изменения этого показателя или генез синдрома повышенной вязкости крови. Из сказанного следует, что удельная роль различных факторов в генезе синдрома повышенной вязкости крови не всегда одинакова.

При различных патологических процессах выявляется, как правило, не один, а несколько вариантов синдрома повышенной вязкости крови. Составляющие синдрома могут изменяться с течением времени и в рамках одного и того же патологического процесса. Следовательно, несмотря на неспецифичность синдрома повышенной вязкости крови в целом, для конкретных патологических процессов и их фаз могут быть определены типичные его черты. Это имеет существенное диагностическое и прогностическое значение. Без сомнения, природу повышения вязкости крови можно уточнить в каждом конкретном случае более детально, однако, если речь идет о клиническом использовании данных реологических исследований, в большинстве случаев достаточно ограничиться определением составляющих элементов синдрома повышенной вязкости крови в соответствии с вариантами. Вместе с тем, гораздо более важное значение имеют сопоставление и согласование выявленных реологических расстройств с реальными условиями микроциркуляции. По мнению Н. Schmid-Schoenbein (1982), роль гемореологических сдвигов в генезе микрогемодикуляторных нарушений оценивается не всегда реалистически. Это объясняется отсутствием данных об истинных величинах сдвигающего напряжения в отдельных участках сосудистого русла. При достаточно высоких напряжениях сдвига повышение вязкости крови не приводит к сколько-нибудь значимым нарушениям тканевой перфузии. Следовательно, лабораторная оценка синдрома повышенной вязкости крови является, безусловно, необходимой, но не достаточной для утверждения о наличии реологических нарушений в реальном кровотоке. Это подтверждается также и тем, что у обследованных практически здоровых людей в 5,3% случаев был выявлен синдром повышенной вязкости крови. Неблагоприятное воздействие синдрома повышенной вязкости крови на тканевую перфузию определяется состоянием сосудов зоны микроциркуляции (прежде всего их геометрией) и параметрами кардиогемодинамики (пропульсивной способностью сердца, системным артериальным давлением). Следовательно, до тех пор, пока напряжение сдвига в

сосудах остается достаточно высоким, синдром повышенной вязкости крови, устанавливаемый лабораторным путем, свидетельствует только о том, что в случае уменьшения сдвигающего напряжения в сосудах (уменьшения сократительной способности сердца, артериального давления и т. д.) могут проявиться и изменения в реологии крови. Это положение может быть подтверждено следующими наблюдениями. У 297 больных с различными патологическими процессами (травматический шок, септический коллапс, ожоговый и кардиогенный шок) был обнаружен синдром повышенной вязкости крови. Он сочетался с нарушением соотношения артериолы/венулы. Здесь имело место соотношение 1:6, что характеризуется как выраженное нарушение микроциркуляции (А.М. Чернух, 1979). Из этих данных следует, что стойкая специфическая перестройка микроциркуляции, наблюдаемая при шоке в сочетании с синдромом повышенной вязкости крови, способствует развитию более тяжелых обменных нарушений. В связи с этим для ориентировочного определения «дилататорного резерва» микрососудов, при наличии синдрома повышенной вязкости, можно считать перспективным использование проб с папаверином. Проба осуществляется следующим образом: 1-2 капли 0,05% раствора папаверина гидрохлорида закапывается на конъюнктиву. Критерием оценки при этом является способность артериол и венул расширяться. Индекс «длина/площадь», равный в норме $72,7 \text{ см}^{-1}$, после аппликации папаверина увеличивается до $85,8 \text{ см}^{-1}$. Кроме выше указанных патологических состояний, выраженное повышение вязкости крови может происходить при инфекциях, действии токсинов, при эмоциональном и физическом напряжении, лихорадке, аллергии, действии диетических факторов и травмах. Каждый из этих факторов может действовать на те или иные реологические характеристики крови, которые могут сформировать синдром гипервязкости. Замедление кровотока при этом не только ухудшает оксигенацию тканей, но и увеличивает возможность бактериальных и вирусных атак. Если замедляется кровоток и повышается локальная гипоксия и ацидоз, то происходит снижение активности иммунных механизмов. Локальный стаз может приводить к увеличению агрегации и ригидности эритроцитов, вследствие снижения рН и изменения осмолярности плазмы. Повышенная агрегация эритроцитов может вести к задержке плазмы и формированию гемоконцентрации в некоторых регионах системы микроциркуляции. Дальнейшая цепь событий продолжается повышением проницаемости капилляров,

выходом жидкости в перекапиллярные пространства и прогрессирующим гемоконцентрации. Таким образом, формируется своеобразный патологический «порочный круг», при котором происходит повышение периферического сосудистого сопротивления и ухудшение транспортных возможностей крови (Б. Фолков, 1977). Выраженное повышение вязкости крови может происходить также при инфекциях, действии токсинов, при эмоциональном и физическом напряжении, лихорадке, аллергии, действии диетических факторов и травмах. Все это действует на те или иные реологические параметры крови, которые формируют синдром гипервязкости.

4.3. Гемореологические изменения в клинике: сердечно-сосудистая патология

Число случаев серьезных сердечно-сосудистых заболеваний не уменьшается, несмотря на все усилия медицины. Существует мнение о том, что до 40% потенциальных инфарктов миокарда не распознается (G. Lowe et al., 1988). Некоторые пациенты без стенокардии или других симптомов ИБС имеют высокий риск инфаркта. Предполагают, что некоторые инфаркты протекают в безболевогой форме, вследствие дегенерации афферентных нервов сердца, как, например, при диабетической нейропатии. Около 1/3 всех больных диабетом имеют такой фактор. При диагностике и коррекции сердечной патологии гемореологические методы используются крайне мало (L. Dintenfass, 1981). Тогда как при ИБС довольно часто наблюдают повышение вязкости крови и плазмы, агрегации эритроцитов и снижение их деформируемости. У пациентов с «псевдополицитемией» (с гематокритом в диапазоне от 50 до 60%) было найдено 6-кратное увеличение смертности от инфаркта. Повышение вязкости крови ведет к перегрузке сердца. Имеется положительная корреляция между частотой сердечных сокращений и вязкостью крови, а также между диастолическим давлением и вязкостью крови. В течение десятилетий существовало мнение о том, что изменения вязкости крови не влияет на величину артериального давления. Это убеждение было широко распространенным и основывалось на выводах физиологов и кардиологов, которые при изучении механизмов прессорегуляции не принимали во внимание вязкость крови. Однако из уравнения Пуазелля следует, что общее периферическое сопротивление пропорционально радиусу сосуда

и вязкости крови. Следовательно, на величину артериального давления могут оказывать влияния как изменения сосудистого тонуса, так и вязкости крови. С другой стороны, сосудистые реакции сопровождаются вторичными изменениями вязкости крови. В частности, при повышении посткапиллярного сопротивления, вследствие констрикции сосудов венозного отдела происходит прирост капиллярного давления, активизация фильтрационного потока из микрососудов и выход части жидкости в тканевые пространства. Все это ведет к гемоконцентрации и повышению вязкости крови. К такому же результату может привести прирост артериального давления. На этих механизмах основана коррекция синдрома повышенной вязкости с выраженной гемоконцентрацией. Применение в этих случаях β -блокаторов, антагонистов кальция или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) запускает механизмы снижающие вязкость крови посредством регуляции сосудистого тонуса. Следовательно, в патогенез ряда сердечно-сосудистых заболеваний необходимо включить важную составляющую – *вязкость крови* и определяющие ее основные факторы (L. Dintenfass, 1981). При оценке вклада вязкости крови в общую гемодинамику необходимо помнить, что работа ослабленного болезнью сердца весьма затруднена, поскольку постоянно приходится «проталкивать» кровь с повышенной вязкостью по всей сосудистой системе большой протяженности. Питание самого сердца ухудшается в условиях повышенной вязкости крови. В том случае, когда вязкость крови увеличена из-за высокой вязкости плазмы, негативное влияние будет менее выраженным по двум причинам, а именно:

- деформация эритроцитов увеличена в плазме высокой вязкости;
- несколько повышенная температура в миокарде при этом будет способствовать местному повышению текучести плазмы.

Комбинация этих двух факторов может привести к нейтрализации вредного действия гипервязкости крови. Ситуация совершенно отличается, если повышение вязкости крови происходит вследствие подъема гематокрита или агрегации эритроцитов. Локальное повышение температуры будет вести к усилению агрегации эритроцитов, а нарастание их ригидности может стать причиной снижения миокардиальной перфузии. Повреждение миокарда обычно

распознается при помощи ЭКГ. Если увеличение вязкости крови ухудшает состояние миокарда, то должна существовать корреляция между реологическими характеристиками крови и параметрами кровотока в миокарде. Специальными исследованиями было установлено наличие положительной взаимосвязи между повышенной вязкостью крови и степенью депрессии сегмента ST на ЭКГ. Важно подчеркнуть, что при исследовании личного коронарного профиля (тип людей А или Б) было найдено, что у лиц с *типом А* вязкость крови, как правило, более высокая. Основные факторы риска сердечно-сосудистых болезней часто сопровождаются гемореологическими нарушениями (табл. 7).

Таблица 7.

Гемореология и факторы риска ишемической болезни сердца

Факторы риска	Гемореологические изменения
Мужской пол	Повышение вязкости крови
Курение	Повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов
Нарушенный липидный обмен	Снижение деформируемости эритроцитов, повышение их агрегации
Малоподвижный образ жизни	Повышенная агрегация эритроцитов
Хронические инфекции	Уменьшение реологической эффективности транспорта кислорода

Сравнение степени взаимосвязи между величиной среднего артериального давления и вязкостью крови показало, что у лиц с низким и нормальным уровнем среднего АД коэффициенты корреляции были близки по величине и не превышали 0,400 ($P < 0,05$), тогда как в двух группах с повышенным давлением были обнаружены более значимые корреляции вязкости крови и среднего АД. Следовательно, можно полагать, что сами по себе увеличенные АД и вязкость крови у лиц с повышенным артериальным давлением сопровождались более высокой степенью взаимосвязи этих показателей (Н.Н. Еремин, 2002).

Сравнение показателей деформируемости эритроцитов
в пяти группах наблюдений лиц
с разной величиной артериального давления

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Вязкость суспензии, мПа.с	3,17±0,06	3,21± 0,053	3,22± 0,068	3,62± 0,20	4,26± 0,09
Тк, отн. ед.	0,799± 0,013	0,803± 0,013	0,811± 0,014	0,886± 0,035	0,988± 0,008
МСНС, г/дл	32,24± 0,40	31,24± 0,30	32,66± 0,67	34,80± 0,98	35,82± 0,34

Обозначения: Тк – индекс ригидности эритроцитов; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Группа 1 – артериальная гипотония, группы 2, 3 – лица с нормальным АД, группа 4 – умеренно повышенное давление и группа 5 – артериальная гипертония.

Деформация эритроцитов происходит во всех отделах сосудистой системы (P. Gaehgtens, 1987) однако в истинных капиллярах, где диаметр сосудов может быть меньше размеров эритроцитов, она имеет принципиальное значение (В.А. Левтов и др., 1982; E. Evans, N. Mohandes, 1986; S. Chien, 1987). Сравнительный анализ вязкости суспензий эритроцитов, индекса ригидности и средней концентрации гемоглобина в эритроците во всех группах наблюдений показал, что низкому среднему динамическому АД соответствует большая деформируемость эритроцитов. Тогда как в группе с высоким артериальным давлением выявлены самые низкие показатели деформируемости эритроцитов (табл. 8). Оба эти варианта перестройки микрореологических параметров эритроцитов направлены на решение главной задачи микрогемодиализации – перфузии обменных капилляров (P. Gaehgtens, 1987). Высокое артериальное давление сочеталось и с повышенной вязкостью крови, плазмы и суспензии эритроцитов.

Таким образом, можно заключить, что реологические свойства крови вносят заметный вклад в формирование сопротивления кровотоку и, следовательно, влияют на величину артериального давления как в норме, так и при патологии.

4.4. Гемореологические изменения в клинике: диабет

Впервые важный вклад в исследования гемореологических нарушений при диабете был сделан Дитцелем (1955), который выявил повышенную степень агрегации эритроцитов в артериолах у лиц, страдающих диабетом. Данные об изменениях вязкости цельной крови у этой категории больных весьма противоречивы. Если рассматривать вязкость цельной крови отдельно от определяющих ее факторов у этих пациентов, то можно впасть в диагностическую ошибку. Поскольку изменения одних параметров вязкости крови могут компенсировать динамику других. В этой связи необходимо подчеркнуть, что кровь ведет себя по-разному на уровне крупных сосудов (в сосудах, диаметром более 200 мкм) и *микрососудистом русле* – в сосудах калибром менее 200 мкм. Если в крупных сосудах кровь рассматривают как однородную жидкость, где реологические эффекты не столь значительны, то в микрососудах потоковая ситуация двухфазная: здесь наблюдается *деформационное движение эритроцитов и течение вязкой жидкости – плазмы* (В.А. Левтов и др., 1982). Поэтому изменения отдельных параметров вязкости цельной крови (деформируемости и агрегации эритроцитов, гематокрита, вязкости плазмы и адгезии лейкоцитов) могут существенно влиять на кровоток в микрососудах. Как при сердечно-сосудистых заболеваниях, так и при диабете, осложняющим фактором реологии крови является курение. Было найдено, что у здоровых лиц и у больных диабетом курение способствует повышению агрегации эритроцитов и снижению их деформируемости, причем больше у пациентов с группой крови 0, чем в группе А. У этой категории больных β -блокаторы снижали вязкость крови и ригидность эритроцитов. Инсулин, как правило, способствовал уменьшению вязкости крови. Известно, что повышенный уровень сахара крови коррелирует с ухудшением ее текучести.

Таким образом, при диабете выявляют:

- снижение деформируемости эритроцитов из-за изменения их мембранных свойств. Это может наступать уже на ранних стадиях заболевания, вследствие нарушения жирового обмена и повышения холестерина в плазматической мембране эритроцитов;
- компенсаторное увеличение концентрации эритроцитов в ответ на ишемию тканей (повышение кислородной емкости крови) и как следствие прирост вязкости крови и ухудшение условий для доставки кислорода в ткани;

- прирост агрегации эритроцитов из-за высокого уровня фибриногена.

4.5. Гемореологические изменения в клинике: сосудистые заболевания

Гемореология и сосудистые тромбозы

Гемостаз наиболее опасный фактор венозного тромбоза (ВТ). Замедление кровотока при этом может быть связано как с гемодинамическими, так и с реологическими факторами. С одной стороны, медленный кровоток сам по себе не может инициировать тромбоз, с другой, – *гиперкоагуляция* не достаточна для объяснения венозного тромбоза. Гиперкоагуляция имеет место у всех пациентов после хирургического вмешательства при отсутствии антикоагулянтной терапии, однако тромбозы выявлялись не у всех.

Причинами **гемостаза** могут быть:

- изменения сосудистого русла;
- гипервязкость крови;
- сердечная и клапанная недостаточность;
- затруднения венозного возврата;
- венозная гипертензия;
- адгезия лейкоцитов.

При применении общего наркоза во время операций венозный кровоток уменьшается почти в два раза. Как показано выше, одной из причин возникновения гемостаза является синдром гипервязкости крови. Разные его проявления, которые приводят к возникновению венозного тромбоза, встречаются:

- при воспалениях разного генеза;
- в состояниях дегидратации;
- при полицитемии.

Венозный тромбоз обычно сочетается с повышенным гематокритом, высокой вязкостью крови и плазмы, высокой концентрацией фибриногена и агрегацией эритроцитов.

Венозная недостаточность нижних конечностей

При венозной недостаточности нижних конечностей возникает порочный круг (на уровне венул и капилляров) как патофизиологический механизм реологических нарушений.

Проявление гемореологических расстройств зависит от стадии болезни. Выделяют:

1-ю стадию: отдельные функциональные нарушения,

2-я стадия: ствол варикозной вены имеет выраженное уменьшение,

3-я стадия: ствол варикозной вены имеет значительное уменьшение в сочетании с хроническими трофическими изменениями кожи.

Исследования разных стадий заболевания показало, что изменения реологических свойств крови (в первую очередь уровня фибриногена и агрегации эритроцитов) зависят от тяжести болезни. Наиболее выражено коррелировала со степенью венозной недостаточности *агрегация эритроцитов*, которую можно рассматривать как *маркер* тяжести процесса и как *фактор* его отягощающий.

Таким образом, хроническая венозная недостаточность связана с фибринолитическими и реологическими нарушениями. С течением заболевания тяжесть гемореологических нарушений нарастает.

С патофизиологической точки зрения, гемореологические расстройства на уровне микроциркуляции связаны со стазом, венулярной микроангиопатией, с расширением капилляров и образованием экстравенулярных фибриновых муфт. Механизм микрореологических нарушений может быть объяснен повышенной проницаемостью капилляров, что ведет к гемоконцентрации и приросту вязкости крови, плазмы и агрегации эритроцитов. Второй механизм связан с действием продуктов воспалительных реакций (гиперфибриногенемия, цитокины) на гемореологические параметры.

Исходя из того, что ведущими реологическими нарушениями при заболевании данного рода было повышение концентрации фибриногена и эритроцитов, в комплексную терапию включают дефибринацию и создание нормо- и гипероволемической гемодилуции.

Дефибринация

Снижение концентрации фибриногена осуществляют при помощи *анкорд-арвин* (весьма экзотический препарат, получаемый из яда малайской гадюки) или *бетроксобина*. В этом случае дос-

тигается уменьшение концентрации фибриногена в плазме и, следовательно, ее вязкости и повышение текучести цельной крови.

Гемодиллюция

Известно, что уменьшение концентрации эритроцитов (гемодиллюция) до S исходного гематокрита не уменьшает эффективности оксигенации тканей. Это объясняется приростом объемного кровотока в тканях в ответ на снижение сопротивления (вязкостный компонент). Гемодиллюция способствует оптимальному распределению кровотока среди нутритивных капилляров. Наиболее распространенным способом получения нормоволемической гемодиллюции является применение *полиглюкинов*. Преоперационная изоволемическая гемодиллюция в сочетании с применением гепарина или фраксипарина в значительной мере снижает постоперационный тромбоз вен. В ряде случаев для получения эффекта гемодиллюции используется гиперосмотический раствор хлорида натрия (7,5% раствор NaCl). Он способствует интравазации жидкости, некоторому подъему артериального давления, улучшению реологических свойств крови и повышению эффективности доставки кислорода в ткани. Однако, наряду с позитивным влиянием на гемореологические свойства и снижение степени ишемии тканей при целом ряде патологических состояний, гемодиллюция может иметь и некоторые негативные последствия. В частности, при коронарной недостаточности гемодиллюция будет способствовать приросту венозного возврата и повышать нагрузку на сердце, что очень опасно в условиях ограничения коронарного резерва.

Несколько проблем гемодиллюции остается не решенными, в том числе:

1. Не определен оптимальный способ увеличения объема циркулирующей плазмы.
2. Требуется исследовать оптимальную величину гематокрита для эффективной доставки кислорода в ткани.
3. Существует проблема выбора: изо- или гипervолемическая гемодиллюция?

Кроме того, существует и более фундаментальный вопрос: гемодиллюция своим эффектом обязана снижению вязкости крови или повышением в ней PO_2 ?

В настоящее время для улучшения реологических свойств крови широко применяется нормоволемическая или гипervолемическая

ческая гемодилюция. Особенно эффективна эта лечебная процедура для профилактики постоперационных тромбозов. Механизм позитивного влияния связан со снижением концентрации фибриногена и, следовательно, уменьшается вероятность гиперкоагуляции крови. Гемодилюция связана с изменением транспорта кислорода в ткани и их оксигенации. В этой связи рассматривают *проблему оптимального гематокрита* для эффективного транспорта кислорода. Было показано, что нормоволемическая и гипervолемическая гемодилюции эффективны, если гематокрит после процедуры находится в пределах от 34% до 45%. Оптимальной величиной гематокрита считается 40 – 42%. В этих условиях гемодилюция способствует снижению концентрации эритроцитов, вязкости цельной крови и плазмы, а также ведет к уменьшению агрегации эритроцитов из-за более низкого уровня фибриногена и α -2-глобулина. Нормоволемическая гемодилюция (500 мл полиглюкина/реополиглюкина в час) более эффективна (дает увеличение транспорта кислорода на 45%) для доставки кислорода в ткани, по сравнению с гипervолемической процедурой (прирост O_2 -транспорта – 35%).

Наиболее часто гемодилюция назначается при нарушениях:

- церебрального кровотока;
- кровотока в миокарде;
- периферического кровообращения.

По механизму аутогемодилюции действуют препараты, влияющие на сосудистый тонус. К ним следует отнести β -блокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. Все эти препараты снижают артериальное давление и способствуют вазодилатации. Последняя, в свою очередь, ведет к усилению интравазации жидкости и, как следствие, уменьшению капиллярного гидростатического давления и снижению вязкости цельной крови. При применении указанных выше групп препаратов, отмечается уменьшение концентрации эритроцитов, фибриногена, вязкости крови и плазмы и ингибирование агрегации эритроцитов и тромбоцитов (В.В. Якусевич, 2000). Важно заметить, что применение антагонистов кальция сочетается со снижением концентрации *эритропозтина* в сыворотке крови. Известно, что ишемия тканей, по механизму обратной связи, запускает активизацию эритропозитической активности, результатом которой является повышение гематокрита (компенсаторное увеличение кислородной емкости крови в ответ на ишемию). Высо-

кий гематокрит – это высокая вязкость крови, подъем сосудистого сопротивления и дальнейшая ишемизация тканей.

Таким образом, формируется *порочный круг*. Для профилактики указанных выше изменений реологии крови может быть применено исключение или снижение действия факторов риска: таких как курение, гиподинамия, ожирение, высокий уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Это может способствовать менее срочному, но более фундаментальному позитивному изменению потоковых свойств крови и ее транспортного потенциала. В практическом плане можно рекомендовать ограничение курения, уменьшение стрессорных воздействий, оптимальный двигательный режим с упражнениями аэробного характера, снижение массы тела, увеличение количества рыбы в диете.

*Чего не лечат лекарства, излечивает железо,
чего не врачует железо, исцеляет огонь;
чего не исцеляет огонь, следует
считать неизлечимым*

Гиппократ

ГЛАВА 5. ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

5.1. Реологические свойства крови у пациентов солидными опухолями

При злокачественных новообразованиях (рак легкого, груди, матки, желудка) часто регистрируются нарушение реологических свойств крови (G.F.von-Tempelhoff et al., 2003). Они включают повышение вязкости плазмы, концентрации фибриногена, агрегации и ригидности эритроцитов (А.В. Муравьев и др., 2006). Хотя эти изменения носят неспецифический характер, однако они коррелируют с тяжестью заболевания и часто ассоциированы с риском развития тромбозов. Следовательно, нормализация параметров гемореологического профиля может стать одной из задач коррекции общего состояния больного солидными злокачественными заболеваниями.

5.1.1. Макрореологические характеристики

Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что основной реологический показатель цельной крови – ее вязкость при высоких скоростях сдвигового течения была на 8% ниже, чем в контроле. Различия были достоверными (табл. 9; $p < 0,05$). Поскольку вязкость плазмы практически не изменялась (разница составила всего 0,02 мПа·с), то ведущей причиной более низкой вязкости цельной крови, при больших скоростях сдвига был меньший, чем в контрольной группе, гематокрит. Его величина на 15% ($p < 0,01$) была ниже, чем в контроле и составила в среднем $36,30 \pm 0,60\%$.

Таблица 9.

Изменение макрореологических характеристик крови у больных с
 солидными опухолями по сравнению с контролем ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=32)	Онкопациенты (n=52)
Вязкость крови, мПа.с. ($\tau=1,8$ мПа)	$4,14 \pm 0,06$	$3,82 \pm 0,12^*$
Вязкость крови, мПа.с. ($\tau=0,18$ мПа)	$7,08 \pm 0,14$	$8,42 \pm 0,22^{**}$
Вязкость плазмы, мПа.с	$1,80 \pm 0,02$	$1,78 \pm 0,03^*$
Hct, %	$42,74 \pm 0,39$	$36,30 \pm 0,60^{**}$
Hct/ η	$10,46 \pm 0,25$	$9,40 \pm 0,30^*$
ВК ₁ кор. Hct _{40%} (мПа.с)	$3,60 \pm 0,08$	$4,24 \pm 0,06^{**}$
Относительная вязкость ($\tau=1,8$ мПа)	$2,20 \pm 0,05$	$2,16 \pm 0,06$
($\eta_n - \eta_v$)/ η_v , отн. ед.	$0,70 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,05^{**}$

Обозначения: * – различия достоверны при $p < 0,05$; ** – различия достоверны при $P < 0,01$; η_n – низкосдвиговая вязкость; η_v – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; τ – напряжение сдвига; Hct/ η – отношение гематокрита к вязкости крови (при $\tau=1,8$ мПа).

О ведущей роли гематокрита как причины снижения вязкости крови при высоких скоростях сдвига свидетельствовала значительная разница в вязкости, скорректированной на гематокрит 40% (рис. 43). Эта разница составила 18% ($p < 0,05$). С другой стороны, незначительные различия в величинах относительной вязкости (табл. 9) являются доказательством незначительной роли вязкости плазмы в изменениях текучести цельной крови у данной категории больных.

При относительно низких величинах сдвигового течения, напротив, вязкость крови оказалась выше у больных, чем в контроле (табл. 9). Различия между показателями этих двух групп составили 16% и были статистически достоверными ($p < 0,01$).

Влияние концентрации эритроцитов существенно сказывается на текучести цельной крови при высокой скорости сдвига, где кровь ведет себя подобно ньютоновской жидкости. Об этом свидетельствовало наличие заметной корреляции между вязкостью крови при высоких скоростях сдвига и величиной гематокрита. Коэффициент корреляции при этом составил 0,744. Тогда как вязкость

крови, зарегистрированная при низкой величине сдвигового течения, в большей степени коррелировала с агрегацией эритроцитов ($r=0,607$; $p<0,05$). Необходимо заметить, что низко сдвиговая вязкость крови находилась в существенной зависимости от размеров агрегатов. На это указывала положительная корреляция между этими реологическими характеристиками ($r=0,659$; $p<0,05$). Свидетельством влияния агрегации эритроцитов на вязкость крови при низких скоростях сдвига служит также корреляция между скоростью агрегатообразования и величиной вязкости крови, зарегистрированной при низкой скорости сдвига. Коэффициент корреляции был равен $0,695$; $p<0,05$.

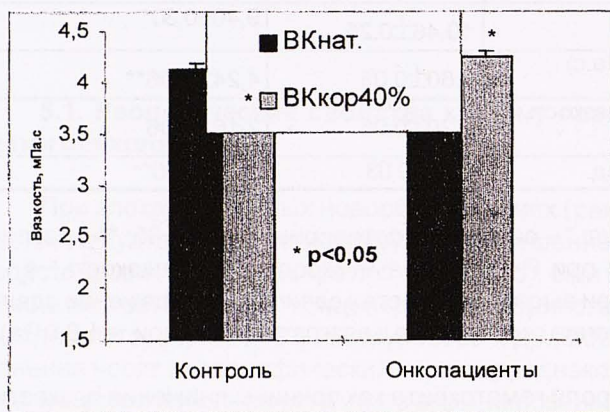


Рис. 43. Величина вязкости цельной крови (BKнат.), зарегистрированная при высоких скоростях сдвига и скорректированная на гематокрит 40% (BKкор40%) у больных солидными опухолями, по сравнению с данными лиц контрольной группы.

Анализ степени неньютоновости крови (отношение вязкости крови при низких скоростях сдвига к вязкости при высоких) у больных показал, что она была на 72% выше, чем в контроле (табл. 9).

Таким образом, у больных, по сравнению со здоровыми лицами, вязкость цельной крови при высоких скоростях сдвига из-за невысокого гематокрита была меньше, чем в контроле. При низких скоростях сдвигового течения выражено проявились неньютоновские свойства крови, что сопровождалось ее относительно высокой вязкостью. Вязкость крови, зарегистрированная при шести ско-

ростях сдвига (от высоких – более 100 с^{-1} и до 5 с^{-1} – при относительно низких скоростях сдвигового течения), позволяет построить кривую течения, которая соответствует модели неньютоновской жидкости степенного закона. Последняя имеет вид: $y=0,1356x^{0,77}$. На основе этого уравнения можно заключить, что кровь больных солидными опухолями проявляет высокую степень неньютоновского поведения. Поскольку выражено отличался от единицы коэффициент, а в уравнении вида: $y=ax^{-n}$ и показатель степени n . Известно, что неньютоновское поведение жидкости, описываемое уравнением степенного закона, характеризуется этими двумя показателями (У. Уилкинсон, 1961). При этом считается, что повышение степени неньютоновости крови уменьшает ее транспортный потенциал (J.F. Stoltz, 1991).

5.1.2. Микрореологические характеристики эритроцитов у больных солидными опухолями

Исследование текучести суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом (Hct=40%) показало, что она была на 6% ниже, чем в контроле ($p<0,05$). О более низкой деформируемости эритроцитов свидетельствовал также и достоверно больший индекс их ригидности (табл. 10). В целом можно полагать, что деформационный пассаж эритроцитов через сосуды микроциркуляции был затруднен у больных, поскольку сниженной была не только *собственная способность* клеток к деформации, но и меньший был эффект *внешних деформирующих факторов* – вязкости плазмы и особенно гематокрита. Необходимо заметить, что в комплексе показателей, характеризующих деформируемость эритроцитов, вязкость внутреннего содержимого клеток вероятно изменялась мало, о чем свидетельствует почти неизменная величина средней концентрации гемоглобина в них (МСНС; табл. 10).

В значительно большей степени изменялась другая микрореологическая характеристика эритроцитов – их агрегация (табл. 10). Так, ее показатель у больных превышал на 156% данные контрольной группы. Средний размер агрегата тоже был больше на 24% ($p<0,05$). Существенно увеличилась и скорость агрегатобразования. Ее прирост, по сравнению с контролем, составил 91% (рис. 44, 45).

Изменение микрореологических характеристик эритроцитов у больных солидными опухолями ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=32)	Онкопациенты (n=52)
Вязкость суспензии эритроцитов, мПа.с	$3,31 \pm 0,07$	$3,56 \pm 0,06$ *
МСНС, г/дл	$33,64 \pm 0,44$	$32,96 \pm 0,62$
Тк, отн. ед.	$0,684 \pm 0,010$	$0,738 \pm 0,020$ *
Показатель агрегации эритроцитов, отн. ед.	$0,180 \pm 0,020$	$0,460 \pm 0,040$ *
Число эритроцитов/агрегат	$5,04 \pm 0,13$	$6,23 \pm 0,12$ **
CAO, отн. ед.	$0,022 \pm 0,002$	$0,042 \pm 0,004$ **
COЭ ₆₀ , мм/час	$5,23 \pm 0,44$	$36,96 \pm 3,01$ **
Tg, отн.отн.	$0,153 \pm 0,021$	$0,603 \pm 0,053$ **

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; Тк – индекс ригидности эритроцитов; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; CAO – скорость агрегатообразования эритроцитов; Tg – угол наклона линии тренда COЭ-граммы.

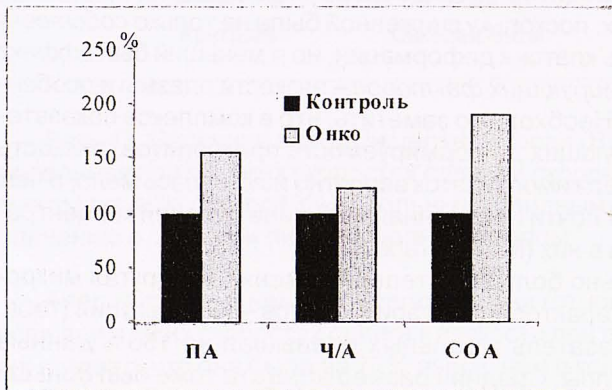
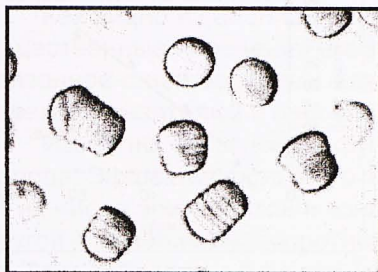
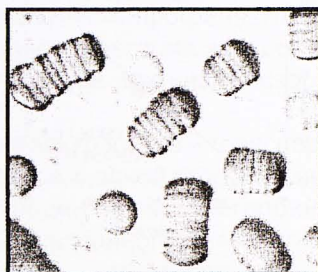


Рис. 44. Изменение показателей агрегации эритроцитов у больных раком желудка, по сравнению с контролем.

Обозначения: ПА – показатель агрегации; Ч/А – число эритроцитов на агрегат; COA – скорость агрегатообразования.



А.



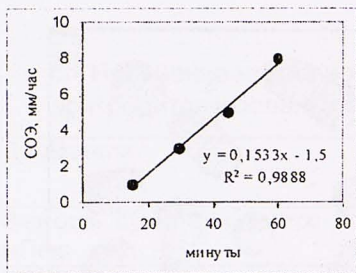
Б.

Рис. 45. Изменение агрегации эритроцитов (микрофото; цифровая камера, объектив $\times 40$; А. – контроль, Б. – больные) у больных раком желудка, по сравнению с контролем.

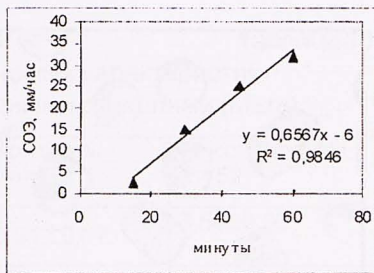
Агрегация эритроцитов заметно коррелировала не только с низко сдвиговой вязкостью крови, но и с вязкостью плазмы ($r = 0,585$; $p < 0,05$), а также с параметрами суспензионной стабильности крови. Так, показатель агрегации коррелировал с величиной $COЭ_{60}$ с коэффициентом равным $0,695$, а число эритроцитов, приходящихся на один агрегат, положительно коррелировало с этим показателем с коэффициентом равным $r = 0,737$.

Анализ суспензионной стабильности крови у больных показал, что она существенно отличалась от таковой здоровых лиц. На это указывала величина $COЭ$, которая у больных в $7,4$ раза была выше, чем в группе здоровых лиц (табл. 9) и величина тангенса угла наклона линии $COЭ$ -граммы (рис. 46). Последний показатель был почти в 4 раза больше у больных, чем у лиц групп контроля, и положительно коррелировал с показателем агрегации и размером агрегатов ($0,843$ и $0,752$, соответственно; $p < 0,01$).

В целом текучесть крови как на уровне, характерном для системного кровообращения, так и особенно для микроциркуляции, была снижена у больных злокачественными опухолями, по сравнению с данными здоровых лиц. В результате этих реологических изменений транспортный потенциал крови, как отношение $Hct/?$, оказался в этой группе лиц на 12% ($p < 0,05$) ниже, чем в контроле. Соответствующий показатель для низко сдвиговой вязкости был на 29% ($p < 0,01$) меньше. Следовательно, в целом транспортный потенциал крови, особенно для венозной системы и микроциркуляции, был существенно снижен.



А.



Б.

Рис. 46. СОЭ-грамма (регистрация показателей на 0, 15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин) у лиц контрольной группы (А) и больных раком желудка (Б).

Весь комплекс макро- и микрореологических характеристик формировал типичный для больных гемореологический профиль с гиперагрегацией эритроцитов (рис. 47).



Рис. 47. Гемореологический профиль больных солидными опухолями

Обозначения: 1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; 2 – вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига; 3 – вязкость плазмы; 4 – гематокрит; 5 – вязкость суспензии эритроцитов; 6 – индекс ригидности эритроцитов (Тк); 7 – МСНС; 8 – усредненный показатель агрегации эритроцитов (по трем характеристикам); 9 – концентрация белка плазмы; 10 – отношение Hct/η , как показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью.

Как видно из анализа представленного профиля, наиболее существенные изменения его касались агрегации эритроцитов и связанной с ней величины вязкости крови при низких скоростях сдвига (показатели 2 и 8 на рис. 47).

Известно, что основная функция эритроцитов – транспорт кислорода. Эффективность этого процесса, с одной стороны, зависит от их числа эритроцитов и концентрации в нем гемоглобина, а с другой – от величины сопротивления связанного с вязкостью крови. Таким образом, эффективность транспортного потенциала крови с реологических позиций может быть прогнозирована на основе отношения гематокрита к вязкости крови (отношение Hct/η). Поскольку кислород связывается с гемоглобином, то важно иметь в виду, что между величинами гемоглобина и концентрацией эритроцитов должна быть положительная корреляция. Действительно, у больных раком выявлена корреляция между Hb и Hct, с коэффициентом равным 0,730. Таким образом, наиболее существенные изменения гемореологического профиля у больных были связаны с высокой агрегацией эритроцитов, что определило снижение текучести крови, характерной для низких скоростей сдвига. Эти скорости сдвигового течения проявляются в микрососудистом отделе системы кровообращения. Следовательно, негативные реологические эффекты проявляются здесь в наибольшей степени. Поскольку обе ведущие микрореологические характеристики эритроцитов – их деформируемость и агрегация выражено отличались от данных здоровых лиц, то можно полагать, что эффективность доставки кислорода в тканевые микрорайоны у больных была значительно снижена. На это указывал и индекс Hct/η , который был на 15% меньше, чем у здоровых лиц.

Таким образом, у больных солидными злокачественными опухолями общая реологическая картина крови характеризовалась снижением ее вязкости при относительно высоких скоростях сдвига. Основным механизмом этих изменений связан с низким гематокритом и его ведущей ролью в изменении текучести крови при высокой скорости сдвига. При низких скоростях сдвига, напротив, выявлена более высокая вязкость крови, величина которой хорошо коррелировала с агрегацией эритроцитов. Последняя тоже была значительно выше, чем у здоровых лиц. В результате этих изменений, кровь больных проявляла высокую степень неньютоновского поведения, что является одной из причин снижения эффективности транспорта кислорода. Микрореологическая часть профиля у больных характеризовалась умеренно повышенной ригидностью эрит-

роцитов, их гиперагрегацией в сочетании с низкой суспензионной стабильностью. Эти изменения гемореологического профиля у больных сочетались с низким транспортным потенциалом.

5.2. Реологические свойства крови у больных солидными опухолями после однократной инфузии цисплатина

5.2.1. Изменение параметров гемореологического профиля у больных под влиянием цисплатина

Для лечения многих солидных злокачественных опухолей используют препарат платины – цисплатин, который вводят внутривенно с большим объемом физиологического раствора (дозе 50 мг цисплатина и 500 мл физиологического раствора). Эта процедура приводит к гиперводемической гемодилуции и, следовательно, может иметь существенные реологические последствия.

Анализ гемореологического профиля показал, что основная его характеристика – вязкость цельной крови – заметно снижалась после инфузии цисплатина. При высоких скоростях сдвига уменьшение составило 18% ($p < 0,05$), а при низких – 30% ($p < 0,01$; табл. 11).

Таблица 11.

Изменение макрореологических характеристик крови больных солидными опухолями до и после однократной инфузии цисплатина ($M \pm m$, $n=21$)

Показатели	До введения цисплатина	После введения цисплатина
Вязкость крови, мПа·с, ($\tau=1,8$ мПа)	$3,85 \pm 0,14$	$3,16 \pm 0,12^*$
Вязкость крови, мПа·с ($\tau=0,18$ мПа)	$8,42 \pm 0,37$	$5,86 \pm 0,10^{**}$
Вязкость плазмы, мПа·с	$1,80 \pm 0,03$	$1,60 \pm 0,02^*$
Hct, %	$36,30 \pm 0,60$	$32,10 \pm 0,85^*$
Hct/ η	$9,43 \pm 0,30$	$10,20 \pm 0,32^*$
ВК ₁ кор.Hct _{40%} (мПа·с)	$4,24 \pm 0,06$	$3,94 \pm 0,07^*$
Относительная вязкость, (мПа·с)	$2,20 \pm 0,05$	$1,98 \pm 0,06^*$
($\eta_H - \eta_B$)/ η_B , отн. ед.	$1,19 \pm 0,05$	$0,85 \pm 0,03^{**}$

Обозначения: * – различия достоверны при $P < 0,05$; ** – разли-

чия достоверны при $P < 0,01$; τ – напряжение сдвига; Hct/η – отношение гематокрита к вязкости крови (при $\tau = 1,8$ мПа); $(\eta_n - \eta_b)/\eta_b$ – показатель неньютоновости крови.

Основная причина снижения вязкости крови связана с уменьшением концентрации эритроцитов, поскольку гематокрит достоверно снижался на 12%. Вязкость плазмы тоже уменьшалась (на 11%; $p < 0,01$), однако ее вклад в изменения вязкости цельной крови был заметно меньше. На это указывало отсутствие достоверной корреляции вязкости крови и плазмы, тогда как между вязкостью крови и гематокритом коэффициент корреляции был равен 0,70. Расчет коэффициента детерминации ($D = r^2 \times 100$) показал, что на 49% вязкость цельной крови зависит от гематокрита. Следовательно, концентрация клеток крови вносит основной вклад в текучесть крови, а на долю остальных реологических факторов, ассоциированных с текучестью цельной крови, должно приходится остальные 51% (включая вязкость плазмы, деформируемость и агрегацию эритроцитов).

Анализ изменений относительной вязкости и вязкости крови, скорректированной на гематокрит 40%, показал, что обе реологические характеристики изменялись практически одинаково (рис. 48). Эти сдвиги указывали на роль микрореологических характеристик эритроцитов в текучести цельной крови, значимость которых становится существенной в этих условиях.

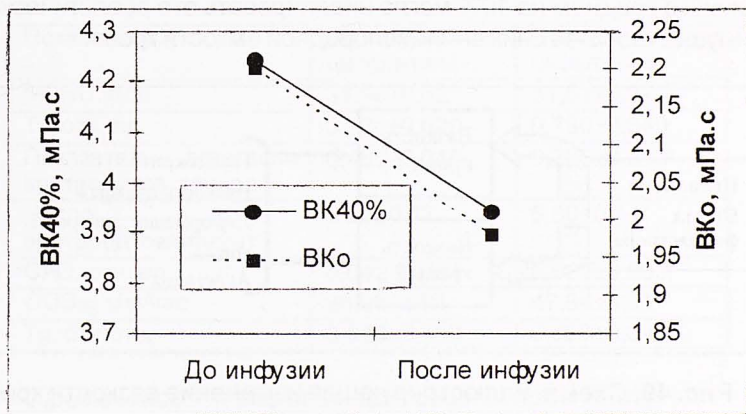


Рис. 48. Изменение скорректированной вязкости крови на гематокрит 40% ($VK_{40\%}$) и относительной вязкости ($VK_o = \text{вязкость крови}/\text{вязкость плазмы}$) под влиянием инфузии цисплатина

Следовательно, гемодилюция (из-за введения 500 мл изотонического раствора хлорида вместе с инфузией цисплатина) является одной из ведущих причин снижения вязкости крови при высоких скоростях сдвигового течения. На этот механизм указывало также уменьшение концентрации белка плазмы с $73,87 \pm 1,83$ г/л до $63,89 \pm 1,33$ г/л после введения цисплатина. Разница составила 13% и была статистически достоверной ($p < 0,01$).

Таким образом, выраженное снижение вязкости цельной крови после инфузии цисплатина можно объяснить комплексом изменений, который включал: уменьшение вязкости плазмы, гематокрита, агрегации эритроцитов (рис. 49). Важно заметить, что все это происходило на фоне относительно низкой концентрацией белков плазмы. О возможном влиянии на вязкость крови агрегации эритроцитов, в этих условиях, свидетельствовало наличие корреляций между низко сдвиговой вязкостью и показателем агрегации эритроцитов ($r = 0,610$; $p < 0,05$), скоростью образования агрегатов (CAO) и вязкостью ($r = 0,605$; $p < 0,05$) и размером агрегатов и вязкостью ($r = 0,595$; $p < 0,05$).

Степень неньютоновости крови стала заметно меньше. Разница составила 28%, и это изменение было параллельным снижению агрегации эритроцитов. Более существенное изменение вязкости крови, чем гематокрита, способствовало тому, что показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью несколько повысился (+8%; $p < 0,05$). Однако уменьшение концентрации гемоглобина в этих условиях в среднем на 10% могло нивелировать это реологическое преимущество из-за снижения кислородной емкости крови.

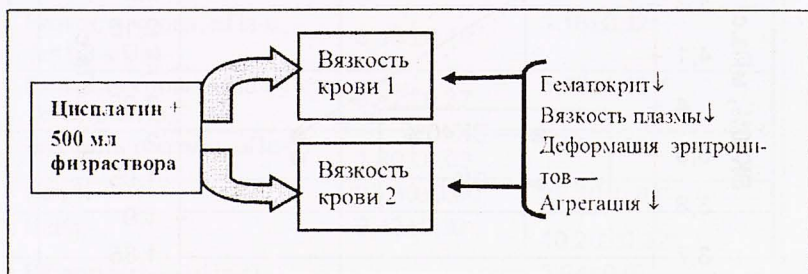


Рис. 49. Схема, иллюстрирующая изменение вязкости крови (при высоких скоростях сдвига – вязкость крови 1; при низких скоростях – вязкость крови 2) под влиянием цисплатина в сочетании с гемодилюцией (500 мл физиологического раствора).

Вязкость крови, зарегистрированная при низких скоростях сдвига после инфузии цисплатина, в большей степени была связана с вязкостью плазмы, чем с гематокритом. В свою очередь выявлена заметная корреляция между вязкостью плазмы и показателем агрегации эритроцитов (ПА) ($r=0,585$; $p<0,05$). О равномерном вкладе в текучесть крови гематокрита и вязкость плазмы свидетельствовали данные вязкости крови, скорректированные на стандартный гематокрит ($Hct=40\%$) и величина относительной вязкости (отношение вязкости цельной крови к вязкости плазмы). Эти показатели заметно снижались на 7-10% соответственно, по сравнению с их величинами до инфузии цисплатина (табл. 10).

5.2.2. Изменение микрореологических характеристик эритроцитов

Наиболее существенными микрореологическими характеристиками эритроцитов являются их агрегация и деформация. Агрегация эритроцитов умеренно снижалась после однократной инфузии цисплатина больным солидными опухолями (табл. 12; рис. 50).

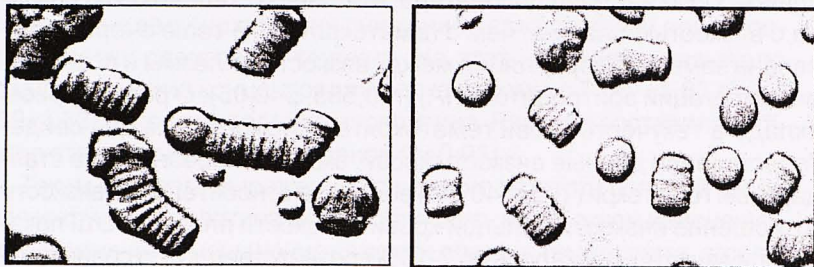
Таблица 12.

Сравнение изменений микрореологических характеристик эритроцитов онкологических больных при инфузии цисплатина ($M\pm m$, $n=21$)

Показатели	До инфузии цисплатина	После инфузии цисплатина
МНС, г/дл	31,96±0,62	31,61±0,87
Тк, отн. ед.	0,730±0,020	0,790±0,040
Показатель агрегации эритроцитов, отн. ед.	0,460±0,040	0,285±0,043*
Число эритроцитов/агрегат	6,23±0,12	5,60±0,14*
САО, отн. ед.	0,042±0,004	0,031±0,003*
СОЭ ₆₀ , мм/час	36,96±3,01	47,64±3,01*
Tg, отн.отн.	0,603±0,053	0,803±0,040*

Примечание: * – различия достоверны при $p<0,05$;

Тк – индекс ригидности эритроцитов; МНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; САО – скорость агрегатообразования эритроцитов; Tg – угол наклона линии тренда СОЭ-граммы.



А.

Б.

Рис. 50. Уменьшение размеров агрегатов после инфузии цисплатина в группе больных с исходно высокой агрегацией эритроцитов (микрофото; цифровая камера; объектив $\times 40$; Обозначения: А – до инфузии цисплатина; Б – после инфузии.

Что касается деформируемости эритроцитов, то она существенно не изменялась, если судить по разнице вязкости суспензий эритроцитов и индексу их ригидности. Различия не превышали 8% и не были статистически достоверными (табл. 12). Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) сохранялась практически на уровне до введения препарата. Следовательно, внутренняя вязкость клеток практически не изменялась. С другой стороны, заметное снижение величин внешних, деформирующих факторов (гематокрита и вязкости плазмы), создавало в целом неблагоприятную ситуацию для прогноза деформационного пассажа эритроцитов через пути микроциркуляции. Соотношение внешних и внутренних факторов деформации эритроцитов после однократной инфузии цисплатина было таким, что при некотором увеличении жесткости эритроцитов (внутренние факторы), наблюдалось выраженное уменьшение внешних деформирующих факторов (рис. 51). В итоге можно прогнозировать заметное снижение конечной деформации эритроцитов, при прохождении ими путей микроциркуляции.

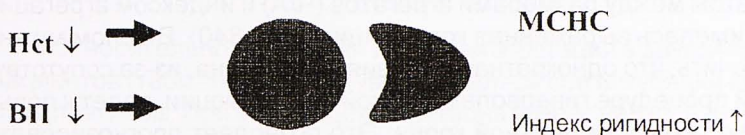


Рис. 51. Соотношение внешних факторов деформации (гематокрит и вязкость плазмы) и внутренних (индекс ригидности и средняя концентрация гемоглобина в эритроците – МСНС).

Инфузия цисплатина, с использованием большого объема физиологического раствора привела к гемодилюции и формированию характерного гемореологического профиля. Для него наиболее заметным было выраженное снижение низко сдвиговой вязкости крови параллельно с уменьшением агрегации эритроцитов (показатели 2 и 8 на рис. 52).

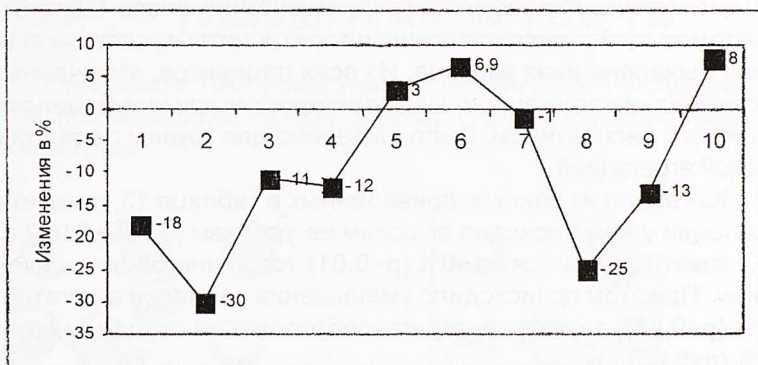


Рис. 52. Гемореологический профиль больных после инфузии цисплатина (изменения в % по отношению к уровню показателей до применения препарата).

Обозначения: 1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; 2 – вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига; 3 – вязкость плазмы; 4 – гематокрит; 5 – вязкость суспензии эритроцитов; 6 – индекс ригидности эритроцитов (Тк); 7 – МСНС; 8 – усредненный показатель агрегации эритроцитов (по трем характеристикам); 9 – концентрация белка плазмы; 10 – отношение Hct/η как показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью.

Снижение степени агрегации эритроцитов при инфузии цисплатина происходило вместе с уменьшением размеров агрегатов. При этом между размерами агрегатов (Ч/А) и индексом агрегации (ПА) имелась выраженная корреляция ($r = 0,840$). В целом можно заключить, что однократная инфузия цисплатина, из-за сопутствующей процедуре гиперволемической гемодилюции, ведет к повышению текучести цельной крови. Это позволяет прогнозировать лучший транспорт препарата на уровне *крупных сосудов*, однако ухудшение комплекса деформационных условий для эритроцитов может создать препятствия для *эффективной перфузии тканей* кровью на уровне микроциркуляции, где реализуется конечный эффект доставки лекарства опухолевым клеткам.

5.2.3.Изменение показателей агрегации и деформации эритроцитов под влиянием инкубации клеток с цисплатином (in vitro исследование)

Анализ изменения агрегации эритроцитов под влиянием *инфузии* цисплатина показал, что в среднем она снижалась. Однако при прямом воздействии цисплатина на эритроциты в условиях *in vitro* была выявлена иная картина. Из всех пациентов, включенных в исследование агрегационных характеристик при инкубации эритроцитов с цисплатином, было выделено две группы с разной исходной агрегацией.

Как видно из данных, приведенных в таблице 13, показатель агрегации у лиц с исходно высоким ее уровнем ($0,459 \pm 0,032$ отн. ед.) заметно снизился на 46% ($p < 0,01$) после инкубации с цисплатином. При этом происходило уменьшение размеров агрегатов на 20% ($p < 0,05$), а скорость агрегатообразования стала меньше на 44% ($p < 0,05$).

Таблица 13

Изменение показателей агрегации под влиянием цисплатина (исходно высокая агрегация; $M \pm m$, $n=11$)

Показатели	Буфер	Цисплатин	P
ПА, отн. ед.	$0,459 \pm 0,032$	$0,248 \pm 0,027$	$< 0,01$
Ч/А	$6,38 \pm 0,17$	$5,13 \pm 0,15$	$< 0,05$
СОА, отн. ед.	$0,044 \pm 0,0057$	$0,0248 \pm 0,0048$	$< 0,05$

Примечание: ПА – показатель агрегации; Ч/А – число эритро-

цитов, приходящихся на один агрегат; СОА – скорость образования агрегатов.

Относительно невысокая исходная агрегация в другой группе пациентов (табл. 14) заметно увеличивалась при инкубации клеток с цисплатином. При этом индекс агрегации возрос на 141% ($p < 0,01$). Размер агрегатов стал на 26% больше (рис. 54), чем при инкубации эритроцитов в контрольном растворе. Скорость образования агрегатов у пациентов этой подгруппы тоже увеличивалась под влиянием цисплатина на 38% ($p < 0,05$).

Таблица 14

Изменение показателей агрегации под влиянием цисплатина
(исходно низкая агрегация; $M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Буфер	Цисплатин	P	Изм. %
ПА	$0,163 \pm 0,020$	$0,394 \pm 0,049$	$< 0,01$	141
Ч/А	$5,37 \pm 0,16$	$6,79 \pm 0,29$	$< 0,05$	26
СОА	$0,034 \pm 0,003$	$0,047 \pm 0,004$	$< 0,05$	38

Примечание: ПА – показатель агрегации; Ч/А – число эритроцитов, приходящихся на один агрегат; СОА – скорость образования агрегатов.

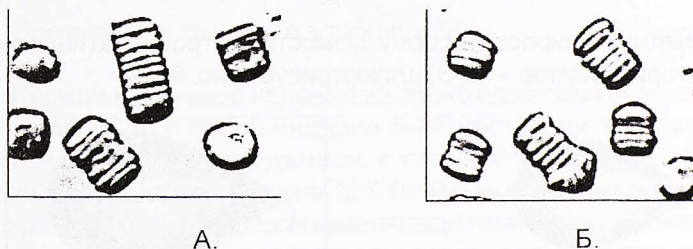


Рис. 53. Снижение степени агрегации после инкубации эритроцитов с цисплатином (при исходно высокой агрегации, микрофото, цифровая камера, объектив – $\times 40$)

Обозначения:

А. – до инкубации с цисплатином,

Б – после инкубации.

Исследование степени деформируемости эритроцитов под влиянием инкубации с цисплатином показало, что она заметно повысилась относительно величины контроля (инкубация в изотоническом растворе NaCl с альбумином 0,1%). На это указывало снижение вязкости суспензии на 7%, а также существенное увеличение индекса удлинения эритроцитов, которое составило 16% (с $0,246 \pm 0,008$ до $0,285 \pm 0,011$; рис. 54) и было статистически достоверным ($p < 0,05$).

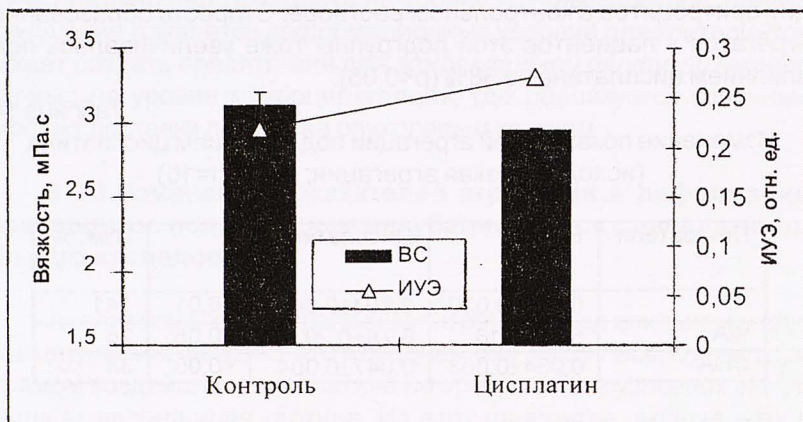


Рис. 54. Изменение показателей деформируемости эритроцитов (вязкости суспензии и индекса удлинения эритроцитов – ИУЭ) при их инкубации с цисплатином (15 мин, при 37°C).

Заметный прирост деформируемости эритроцитов (индекс удлинения эритроцитов – ИУЭ) иллюстрирует рис. 55.

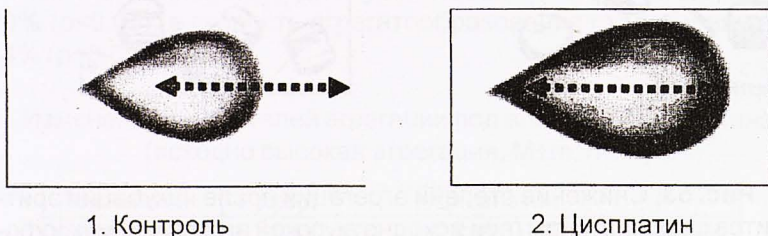


Рис. 55. Иллюстрация изменения степени удлинения эритроцитов, инкубированных с изотоническим раствором (1) и раствором, содержащим цисплатин (2); длина стрелки на обеих клетках одинакова; напряжение сдвига в микроканале было равным $0,78 \text{ Н.м}^{-2}$.

5.3. Изменение параметров гемореологического профиля у больных при однократном введении 5-фторурацила (5-ФТ)

5.3.1. Изменение макрореологических показателей

Анализ изменения характеристик гемореологического профиля показал, что вязкость крови, измеренная при высоких скоростях сдвига ($>200 \text{ с}^{-1}$), снизилась после однократной инфузии 5-фторурацила (5-ФТ) на 16% (табл. 15), различия были статистически достоверными ($p < 0,01$), по сравнению с уровнем этого показателя до введения препарата.

Таблица 15

Изменение макрореологических характеристик крови больных солидными опухолями после инфузии 5-фторурацила ($M \pm m, n=27$)

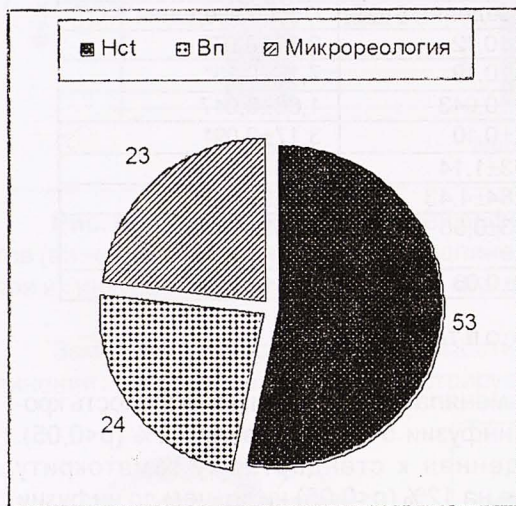
Показатели	До введения 5-ФТ	После введения 5-ФТ
ВК ₁ , мПа.с	3,11±0,12	2,62±0,07*
ВК ₂ , мПа.с	8,08±0,19	7,13±0,15*
ВП, мПа.с	1,71±0,043	1,66±0,047
ВК ₄₀ , мПа.с	3,61±0,10	3,17±0,09*
Hct, %	34,53±1,14	32,80 ±1,12
Hb, г/л	116,84±4,43	102,9±2,75
Hct/η	11,13±0,56	12,63±0,60
ВК _{отн} мПа.с	1,82±0,06	1,58±0,05

Обозначения те же, что в таблице 8.

Несколько меньше изменялась низко сдвиговая вязкость крови. Различия до и после инфузии 5-ФТ составили 12% ($p < 0,05$). Вязкость крови, приведенная к стандартному гематокриту ($Hct=40\%$), оказалась тоже на 12% ($p < 0,05$) ниже, чем до инфузии препарата. Сходным образом изменялась и относительная вязкость. Следовательно, можно полагать, что гематокрит и вязкость плазмы примерно в одинаковой мере оказывали влияние на реологическое поведение цельной крови и скорее всего не являлись единственными факторами, определяющими ее снижение при химиотерапии 5-ФТ.

Между вязкостью крови (при высокой скорости сдвига, $\gamma=200 \text{ с}^{-1}$) и гематокритом была заметная корреляция ($r=0,726$). Из этого следует, что сама по себе вязкость крови на 53% зависит от концентрации эритроцитов. Не объясняет снижение вязкости цельной

крови после инфузии препарата и динамика ее второго важного фактора – вязкости плазмы – она тоже не имела статистически достоверных изменений (табл. 15). Вместе с тем, относительная вязкость крови была на 14% меньше после инфузии 5-ФТ, чем до введения препарата ($p < 0,02$). Коэффициент корреляции между вязкостью крови и плазмы составил 0,493. Это может свидетельствовать о том, что только на 24% текучесть цельной крови зависит от плазменного фактора. Снижение вязкости крови, скорректированной на стандартный гематокрит (40%) и величина относительной вязкости после инфузии 5-фторурацила свидетельствует о том, что ни гематокрит, ни вязкость плазмы не являются полностью ответственными за низкую вязкость цельной крови в этих условиях. Анализ вклада разных факторов, определяющих вязкость цельной крови, в ее величину показал, что в структуре факторов, определяющих текучесть крови, 53% приходится на гематокрит, 24% – вклад вязкости плазмы, а 23% должно быть отнесено на долю микрореологических характеристик эритроцитов: их агрегацию и деформацию (рис. 56).



53% приходится на гематокрит, 24% – вклад вязкости плазмы, а 23% должно быть отнесено на долю микрореологических характеристик эритроцитов: их агрегацию и деформацию (рис. 56).

Рис. 56. Диаграмма распределения факторов (в %), определяющих вязкость цельной крови у больных после однократной инфузии 5-фторурацила.

Транспортный потенциал крови, рассчитанный на основе отношения *гематокрит/вязкость крови* увеличился на 13%, однако этот прирост в значительной степени мог быть нивелирован уменьшением концентрации гемоглобина примерно на такую же величину (12%) и, следовательно, невысокой кислородной емкостью крови. Поэтому позитивных изменений транспорта кислорода при однократной инфузии 5-фторурацила, вряд ли можно ожидать, несмотря на заметную гемодилуцию, связанную с использованием боль-

шого объема изотонического раствора, вводимого вместе с препаратом химиотерапии.

5.3.2. Изменение микрореологических характеристик эритроцитов под влиянием инфузии 5-фторурацила

В условиях однократной инфузии препарата индекс ригидности эритроцитов существенно не изменился. Практически неизменной оставалась и средняя концентрация гемоглобина в эритроците, характеризующая цитоплазматическую вязкость (табл. 12). При этом необходимо заметить, что вязкость цельной крови (при высоких скоростях сдвига) выражено коррелировала с характеристиками деформируемости эритроцитов. Так индекс ригидности (Тк) коррелировал с вязкостью цельной крови (коэффициент корреляции – 0,764). Следовательно, можно заключить, что при высоких скоростях сдвига изменение вязкости цельной крови в значительной мере зависело от деформируемости эритроцитов.

Что касается агрегации эритроцитов, то в среднем по всей наблюдаемой группе лиц, получавших инфузии 5-ФТ, агрегация эритроцитов заметно снизилась (табл. 16).

Таблица 16

Изменение микрореологических показателей эритроцитов у больных солидными опухолями после инфузии 5-фторурацила (M±m, n=27)

Показатели	До введения 5-ФТ	После введения 5-ФТ
МСНС, г/дл	33,97±0,86	32,21±1,27
Индекс ригидности (Тк), отн. ед	0,616±0,022	0,625±0,018
ПА, отн ед.	0,354±0,56	0,280±0,051*
Число RBC/агрегат	6,15±0,22	6,14±0,25
САО, отн. ед.	0,032±0,006	0,028±0,005
СОЭ ₆₀ , мм. час ⁻¹	43,27±3,84	44,57±3,75
Tg, отн. ед.	0,84±0,071	0,82±0,060

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$; обозначения те же, что в таблице 9.

Агрегация эритроцитов заметно уменьшалась при инфузии 5-ФТ (табл. 16), однако ее вклад в вязкость цельной крови был незна-

чителен. Величина коэффициента корреляции между вязкостью крови и показателем агрегации в этих условиях не превышала 0,218.

В целом при однократной инфузии 5-фторурацила в дозе 500 мг также как и при введении цисплатина в дозе 50 мг, все основные характеристики гемореологического профиля изменялись положительно, что свидетельствовало о повышении текучести крови в целом и приросте ее транспортного потенциала (рис. 57).

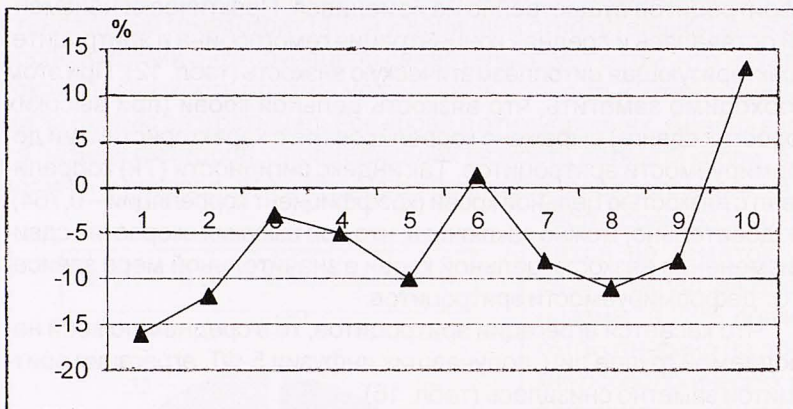


Рис. 57. Гемореологический профиль больных после однократной инфузии 5-фторурацила (изменения в % по отношению к уровню показателей до применения препарата).

Обозначения: 1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; 2 – вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига; 3 – вязкость плазмы; 4 – гематокрит; 5 – вязкость суспензии эритроцитов; 6 – индекс ригидности эритроцитов (Тк); 7 – МСНС; 8 – усредненный показатель агрегации эритроцитов (по трем характеристикам); 9 – концентрация белка плазмы; 10 – отношение Hct/η , как показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью.

5.3.3. Изменение агрегации и деформации эритроцитов *in vitro* при инкубации с 5-ФТ у больных солидными опухолями

В группе пациентов, получавших лечение 5-фторурацилом, было исследовано прямое влияние препарата на эритроциты (*in vitro*). Для этого регистрировали показатели агрегации эритроцитов при их инкубации в физиологическом растворе, содержащем 5-ФТ и без него. При инкубации клеток только с физиологическим ра-

створом (без препарата) было установлено, что существует два уровня агрегации эритроцитов: (1) исходно низкая и (2) исходно высокая. При инкубации клеток с исходно высокой агрегацией (показатель агрегации – $0,395 \pm 0,046$ отн. ед.) добавление 5-ФТ приводило к ее достоверному снижению на 32% ($p < 0,05$), а также к некоторому уменьшению размеров агрегатов и скорости их образования, соответственно на 5 и 7%. Напротив, при исходно низкой агрегации, препарат способствовал ее выраженному подъему. На это указывало увеличение всех трех индексов агрегации. При этом показатель агрегации возрос на 95%, по сравнению с контролем (инкубация эритроцитов только с физиологическим раствором), а скорость образования агрегатов стала выше на 38% ($p < 0,05$). В меньшей степени увеличились размеры агрегатов, всего на 5%. Вместе с тем даже этот небольшой прирост подчеркивал общее направление изменений агрегационных характеристик эритроцитов в условиях действия препарата 5-ФТ. Увеличение степени агрегации в подгруппе с исходно низкой агрегацией (только 15% всех эритроцитов агрегируют) иллюстрирует рис. 58.



А.



Б.

Рис. 58. Прирост числа агрегированных эритроцитов под влиянием инкубации клеток с 5-ФТ, у пациентов с исходно низкой агрегацией.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных солидными опухолями под влиянием химиотерапии цисплатином в дозе 50 мг происходит некоторое повышение текучести цельной крови как за счет изменения в макрореологической части профиля (гематокрит и вязкость плазмы), так и за счет позитивных сдвигов микрореологических свойств самих эритроцитов – их агрегации и деформации. Несмотря на уменьшение гематокрита и гемоглобина, эффективность транспорта кровью не только не уменьши-

лась, но и возросла за счет повышения текучести крови. Анализ индивидуальных значений показал, что максимальная эффективность транспорта эритроцитов у больных была зарегистрирована при гематокрите – 37%. У здоровых лиц эта величина находится в диапазоне от 40 до 44% (рис. 59).

В условиях химиотерапии у пациентов обычно происходит снижение концентрации гемоглобина. При этом корреляция между двумя «родственными» гематологическими характеристиками – гематокритом и гемоглобином заметно меньше, чем у здоровых лиц. У последних она достигает 0,820. Это значит, что на 67% изменение концентрации гемоглобина в крови связано с варьированием гематокрита. У онкологических больных эти цифры значительно ниже: $r = 0,539$, а коэффициент детерминации, следовательно, составил только 29%. После инфузии препаратов (цисплатин или 5-фторурацил) уровень гемоглобина снижался до $103,0 \pm 2,8$ г/л, что расценивается как критический уровень. Однако расчет величины средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) показал, что она составила в среднем 32,3 г/дл и достоверно не снижалась при инфузии препарата. Поэтому не случайно эффективность транспорта эритроцитов в среднем возросла на 8 – 13% после указанных выше препаратов.

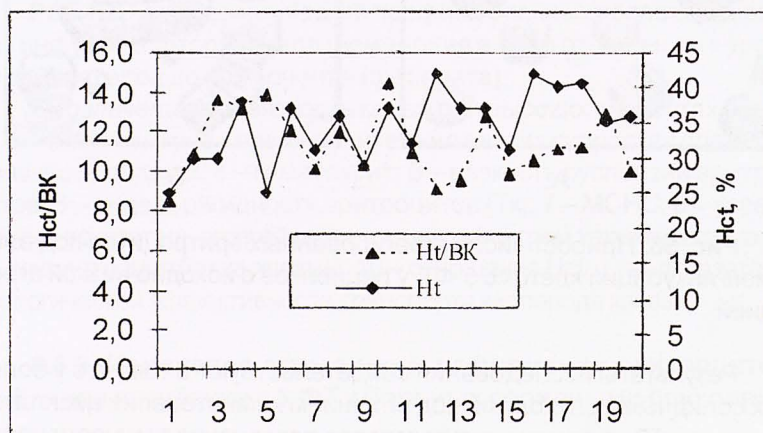


Рис. 59. Соотношение индивидуальных значений гематокрита и показателя эффективности транспорта эритроцитов (отношения Hct/BK) у больных при инфузии цисплатина.

При более высоких или низких концентрациях эритроцитов в крови ее транспортный потенциал снижался либо из-за нарастания вязкости цельной крови, либо вследствие снижения деформируемости эритроцитов. Наибольшее число низких индивидуальных значений эффективности транспорта эритроцитов наблюдалось при гематокрите ниже 30%.

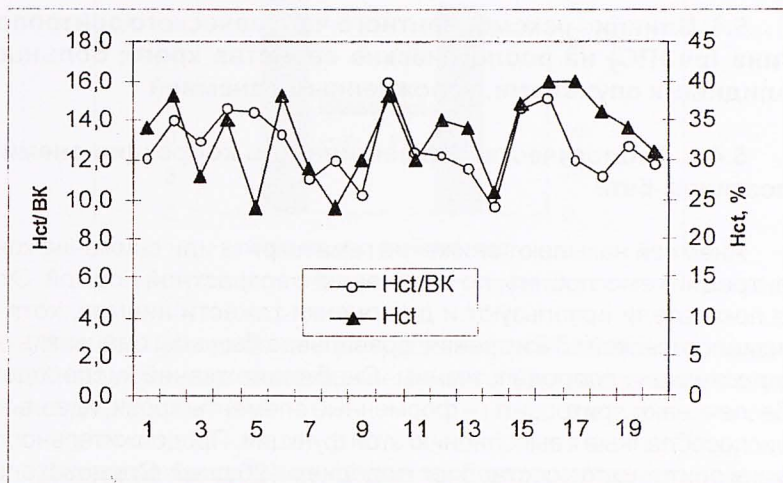


Рис. 60. Соотношение индивидуальных значений гематокрита и показателя эффективности транспорта эритроцитов (отношения Hct/BK) у больных после инфузии 5-фторурацила.

При действии 5-фторурацила транспортный потенциал крови был оптимизирован при гематокрите от 35 до 40%. Критической была величина гематокрита, равная 30%. При концентрации эритроцитов ниже этой величины наблюдалось заметное уменьшение эффективности транспорта эритроцитов (рис. 60).

Таким образом, исследование реологической картины крови больных солидными опухолями показало, что в целом вязкость крови при низких скоростях сдвига достоверно выше, чем у здоровых лиц из-за выраженного прироста агрегации эритроцитов. В условиях химиотерапии цисплатином или 5-фторурацилом текучесть крови повышалась из-за гемодилюции, сопутствующей процедуре химиотерапии. При этом оптимальный гематокрит для эффективного транспорта эритроцитов и кислорода находился в диапазоне от

35 до 40%, а критическая величина снижения концентрации эритроцитов составляла 30%.

При исследовании *in vitro* прямого воздействия препаратов химиотерапии на эритроциты был выявлен двухвариантный характер изменения агрегации и умеренные изменения их деформируемости.

5.4. Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) на реологические свойства крови больных солидными опухолями, осложненными анемией

5.4.1. Реологическая эффективность коррекции анемии эпозтином-бета

Анемией называют снижение гематокрита или снижение концентрации гемоглобина, по сравнению с возрастной нормой. Эти же показатели используют и для оценки тяжести анемии, хотя с физиологической точки зрения, правильнее было бы оценивать ее по доставке кислорода к тканям. Снабжение тканей кислородом обеспечивают эритроциты – форменные элементы крови, идеально приспособленные к выполнению этой функции. Продолжительность жизни эритроцитов составляет в среднем 120 дней. Следовательно, необходимо постоянное обновление эритроцитарного пула. Регулятором кроветворения и в частности эритропоэза является гормон *эритропоэтин*. Он вырабатывается перитубулярными интерстициальными клетками почек; стимулом служит снижение доставки кислорода к почкам. Базальная секреция эритропоэтина невелика, но обеспечивает нормальный эритропоэз. При концентрации гемоглобина ниже 100-120 г/л количество клеток, вырабатывающих эритропоэтин, увеличивается и его уровень резко возрастает. Повышение концентрации эритропоэтина в крови приводит к усилению пролиферации клеток эритроидного ростка костного мозга. Для функционирования этого регуляторного механизма необходимы здоровый костный мозг, здоровые почки, а также достаточное количество субстратов, необходимых для кроветворения (в первую очередь – железа). Дефект любого из этих звеньев приводит к развитию анемии. У больных солидными опухолями после цикла химиотерапии было выявлено снижение гемоглобина до $92,96 \pm 2,99$ г/л, а гематокрит составил в среднем 28,2% (рис. 61).

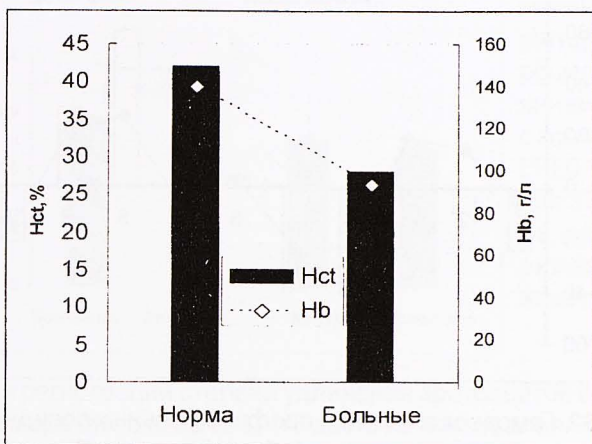


Рис. 61. Сравнение концентрации гемоглобина (Hb) и гематокрита (Hct) у больных злокачественными опухолями, осложненными анемией

Для коррекции возникшей анемии было предпринято лечение препаратом рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) – *эпоэтином-бета* в течение месяца. В результате этого лечения у больных с анемией произошел прирост Hb на 28% ($p < 0,01$), а Hct – на 31% ($p < 0,01$). В этих условиях гемореологический профиль характеризовался увеличением вязкости цельной крови при высоких и низких скоростях сдвига на 23 и 27% ($p < 0,05$), соответственно (рис. 62). Это произошло в первую очередь из-за подъема Hct. На этот механизм указывало наличие довольно высокой корреляции между ВК и Hb ($r = 0,830$, $p < 0,01$), тогда как с вязкостью плазмы величина корреляции не превышала 0,480. Положительная корреляция между вязкостью крови при низких скоростях сдвига и агрегацией эритроцитов ($r = 0,750$, $p < 0,01$) указывала на второй важный механизм высокой вязкости у больных лиц, связанный с объединением клеток в комплексы.

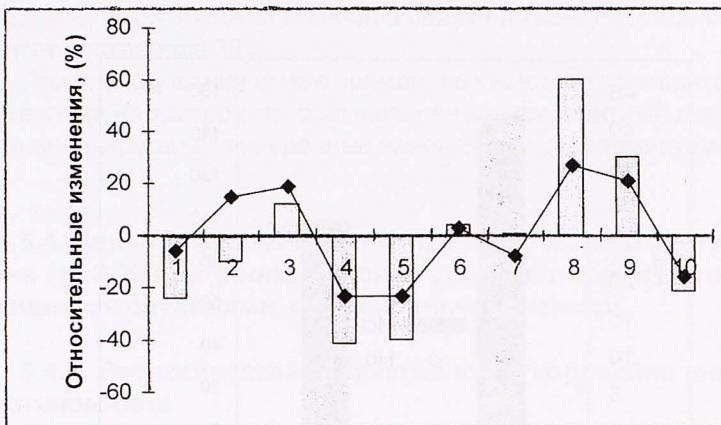


Рис. 62. Гемореологический профиль больных солидными опухолями в сочетании с анемией до (обозначено столбиками) и после (обозначено линией) лечения эпозтином-бета.

Обозначения: 1—вязкость крови при высоких скоростях сдвига; 2—вязкость крови при относительно низких скоростях сдвига; 3—вязкость плазмы; 4 — гематокрит; 5 — гемоглобин; 6—МСНС; 7 — индекс ригидности эритроцитов (Тк); 8 — показатель агрегации эритроцитов; 9 — вязкость крови скорректированная на гематокрит 40%; 10 — отношение Hct/η , как показатель реологической эффективности транспорта кислорода кровью.

Важно заметить, что у больных агрегация эритроцитов была выше на 60% ($p < 0,01$), чем у здоровых. После курса коррекции анемии эпозтином-бета агрегация снизилась на 25%. Индекс ригидности эритроцитов у больных был немного выше, чем в контроле и на 9% снизился после лечения.

5.4.2. Микрореологические свойства эритроцитов при их инкубации с эпозтином-бета: *in vitro* исследование

При инкубации эритроцитов с эпозтином-бета (10,0 М.И./мл), до начала месячного курса лечения этим препаратом, ригидность клеток снижалась достоверно на 10% ($p < 0,05$). Через месяц лечения ригидность эритроцитов оказалась ниже, чем в исходный период. Под влиянием инкубации с препаратом было также зарегистрировано ее уменьшение, однако всего на 5% (рис. 63).



Рис. 63. Изменение индекса ригидности эритроцитов под влиянием инкубации с эпоэтином-бета (10,0 I.E., 15 min, при 37°C) в начале и в конце периода лечения этим препаратом

При регистрации степени удлинения эритроцитов в проточной микрокамере было найдено, что до лечения под влиянием инкубации с эпоэтином-бета эритроциты проявляли прирост деформируемости на 8%, по сравнению с контролем. Через месяц регулярного применения эпоэтина-бета у больных изменение деформируемости эритроцитов под влиянием инкубации с этим препаратом возросло и составило уже 19% (рис. 64, 65).



Рис.64. Изменение степени деформации эритроцитов под влиянием инкубации с эпоэтином-бета в начале и в конце курса лечения анемии у больных солидными опухолями

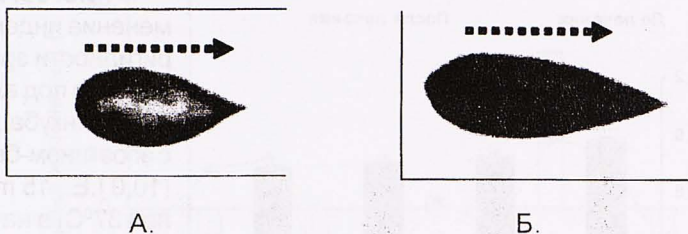


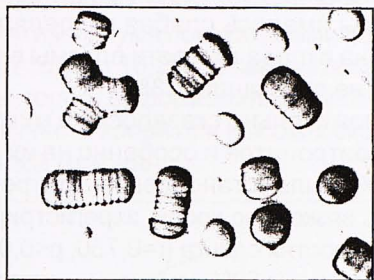
Рис. 65. Иллюстрация повышения степени удлинения эритроцитов под влиянием инкубации с эпоэтином-бета в конце месячного курса лечения (Б) анемии с помощью данного препарата (длина стрелок одинакова и показывает степень прироста деформации клетки после курса лечения).

Можно полагать, что эритроциты стали более чувствительными к препарату эритропоэтина через месяц его регулярного применения с целью коррекции анемии.

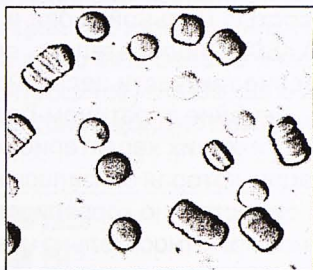
Важно отметить, что агрегация эритроцитов в исходный период терапии существенно, на 30% ($p < 0,05$), снижалась при инкубации клеток с препаратом, а через месяц лечения, напротив, наблюдали ее прирост на 27% ($p < 0,05$; рис. 66, 67).



Рис. 66. Агрегация эритроцитов под влиянием инкубации с эпоэтином-бета (10,0 М.Е., 15 мин, при 37°C) в начале и в конце периода лечения препаратом эпоэтином-бета (Эпо-бета, обозначено на рисунке).



А.



Б.

Рис. 67. Снижение степени агрегации эритроцитов под влиянием инкубации с эпоэтином-бета в начале курса терапии: А – до лечения, Б – через 4 недели терапии.

Необходимо заметить, что у здоровых лиц инкубация эритроцитов с эпоэтином-бета вызывала небольшое снижение ригидности эритроцитов, на 6%: с $0,720 \pm 0,028$ до $0,677 \pm 0,022$. При этом произошел заметный прирост индекса удлинения (18%, $p < 0,05$) и выраженное увеличение агрегации, которое достигало 78% ($p < 0,01$).

Резюме

Одной из главных задач применения препаратов эритропоэтина является коррекция анемии и целью лечения является достижение уровня гемоглобина 120-130 г/л. Однако необходимо иметь в виду, что это влечет за собой реологические последствия. Так, например, подъем концентрации эритроцитов может существенно сказаться на реологических свойствах крови – ведет к повышению ее вязкости и снижению ее транспортного потенциала. В результате исследования было установлено, что гемореологический профиль онкологических больных солидными опухолями после серий химиотерапии характеризовался низким гематокритом и гемоглобином, повышенной вязкостью плазмы и агрегацией эритроцитов. Скорректированная на гематокрит 40% вязкость цельной крови на 30% превышала показатели здоровых лиц. Транспортный потенциал крови был на 21% ниже, чем в контроле. После курса терапии эпоэтином-бета вязкость крови повысилась из-за прироста Hct (отмечена заметная положительная корреляция вязкости и гематокрита – $r = 0,770$; $p < 0,01$). Вязкость плазмы несколько возросла после

курса лечения, однако различия не были достоверными, и между вязкостью цельной крови и плазмы имелась слабая корреляция ($r=0,480$). Следовательно, величина вклада вязкости плазмы в изменение текучести цельной крови не превышает 23%.

Лечение эпозтином-бета положительно сказалось на микрореологических характеристиках эритроцитов и особенно на их агрегации, которая снизилась на 25%. Было установлено, что агрегация существенно коррелировала с вязкостью крови, зарегистрированной при относительно низких скоростях сдвига ($r=0,750$; $p<0,01$). Поэтому можно заключить, что более чем на 50% изменение вязкости в этом сдвиговом диапазоне связано с агрегацией эритроцитов.

5.5. Механизмы изменения микрореологических свойств эритроцитов, при их инкубации с препаратами химиотерапии и эпозтином-бета

Проведенное исследование гемореологического профиля у больных солидными опухолями показало, что в среднем вязкость цельной крови при относительно высоких скоростях сдвига ($>200 \text{ c}^{-1}$) была достоверно ниже, чем у лиц здорового контроля. Следовательно, можно прогнозировать достаточно высокую текучесть крови (величина обратная вязкости) на уровне крупных сосудов системы кровообращения. Однако после коррекции на стандартный гематокрит равный 40%, оказалась, что у больных вязкость крови при высоких скоростях сдвига на 17% выше, чем у здоровых лиц. Следовательно, ведущей причиной изменения вязкости крови является гемодилюция на фоне анемии, которая свойственна тяжелым стадиям заболевания (В.В.Бредер и др., 2002). Низкие показатели гематокрита и гемоглобина наблюдали и другие авторы, при этом указывалось и на высокую вязкость крови (G.F. Tempelhoff et al., 1998). Было показано, что вязкость крови при высоких скоростях сдвига находится в сильной зависимости от гематокрита, что является типичным для реологии крови. Между вязкостью при высоких скоростях сдвига и величиной гематокрита была выявлена положительная корреляция с коэффициентом 0,744 ($p<0,05$). Расчет коэффициента детерминации ($D = r^2 \times 100\%$) показал, что он в этой реологической ситуации был равен 61%. Это значит, что более чем на 60% изменение текучести крови зависит от сдвигов в концентрации эритроцитов.

Было установлено, что влияние второй реологической характеристики – *вязкости плазмы* на текучесть цельной крови менее

существенно. На это указывала заметно меньшая корреляция между этими двумя показателями. Коэффициент детерминации составил только 10,2%. Следовательно, на долю микрореологических факторов (деформация и агрегация эритроцитов) в опосредовании текучести крови при высоких скоростях сдвига должно приходиться 28,8% (рис. 68).

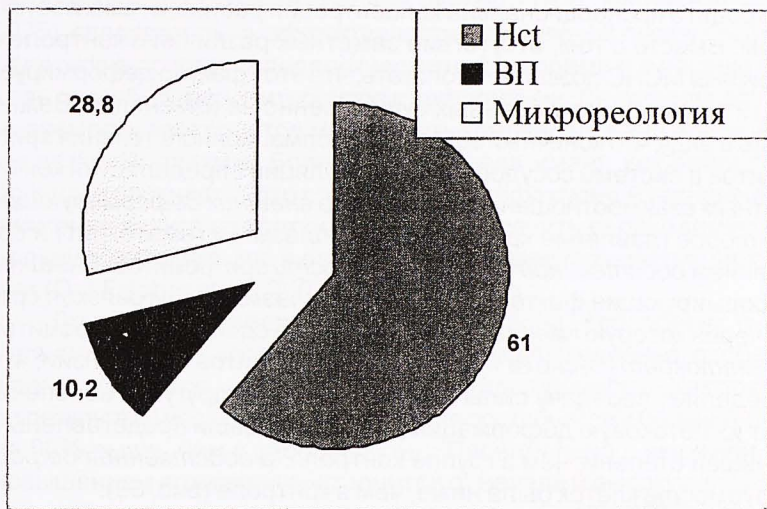


Рис. 68. Распределение факторов (в %), влияющих на вязкость (текучесть) цельной крови при высоких скоростях сдвига у больных солидными опухолями

Как было показано выше, величина вязкости, скорректированная на гематокрит 40%, оказалась на 17% выше, чем в контроле. Во-первых, это свидетельствует о ведущей роли концентрации эритроцитов в изменении вязкости крови у больных раком, а во-вторых, указывает на вторую, существенную причину изменения текучести крови – деформируемость эритроцитов.

Известно, деформируемость эритроцитов в целом зависит от трех основных факторов: 1) мембранной вязкоэластичности, 2) вязкости внутриклеточной жидкости и 3) отношения площади поверхности к объему клетки (S. Forconi et al., 1994). По данным регистрации текучести суспензий эритроцитов было установлено повышение ригидности эритроцитов у больных. Это изменение микрореологии клеток вероятно связано с вязкоэластичностью мембран кле-

ток. На это указывал прирост вязкости суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом ($Hct=40\%$) и постоянной вязкостью суспензионной среды. Что касается цитоплазматической вязкости клеток, то она хорошо предсказывается на основе определения средней концентрации гемоглобина в эритроците (G. Cockelet, H. Meiselman, 1968). При этом вязкость внутреннего содержимого эритроцита пропорциональна концентрации раствора гемоглобина в нем. Вместе с тем, отсутствие заметных различий с контролем величины МСНС позволяет полагать, что этот фактор деформируемости эритроцитов у больных существенно не изменялся. Важно иметь в виду, что конечный эффект деформационного течения эритроцитов в системе сосудов микроциркуляции определяется конкурентным взаимоотношением комплекса *внешних деформирующих факторов* (давление крови, вязкость плазмы и гематокрит) и состоянием *собственной деформируемости* эритроцитов. Внешние деформирующие факторы – *вязкость плазмы* (упруговязкая среда, через которую передается напряжение сдвига на эритроциты) и *гематокрит* (теснота «упаковки» эритроцитов в суспензии, что определяет передачу силы с одной клетки на другую и обеспечивает их потоковую деформацию) у больных были представлены в меньшей степени, чем в группе контроля, а *собственная деформируемость* клеток была ниже, чем в контроле (рис. 69).

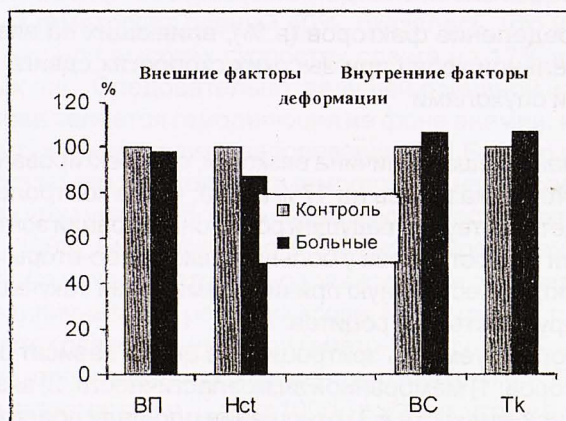


Рис. 69. Изменение *внешних* (уменьшение) и *внутренних* факторов деформации эритроцитов у больных солидными опухолями. Стрелками на рисунке показаны тенденции изменений этих внешних и внутренних факторов.

Таким образом, анализ факторов, участвующих в деформации эритроцитов в сосудах микроциркуляции позволяет заключить, что у больных солидными опухолями способность к деформации заметно снижена. По сумме изменений внешних и внутренних деформационных факторов это снижение, по сравнению с данными контрольной группы, составило 22%. Важно иметь в виду, что капилляры не могут изменять свой диаметр (В.В. Куприянов и др., 1975), следовательно, эффективность капиллярной перфузии определяется в основном реологическими факторами и в первую очередь способностью эритроцитов к деформации. Сниженная деформируемость эритроцитов может быть компенсирована повышением вязкости плазмы. Более вязкая среда имеет, как правило, и большую плотность. Это способствует эффективной передаче напряжения сдвига на клетки и может обеспечить необходимую финальную деформацию и пассаж клеток через пути микроциркуляции (D.J.Fischer et al., 2003).

Другим микрореологическим свойством, способным существенно изменять кровоток и сосудистое сопротивление, особенно в венозном русле, является *агрегация эритроцитов*. Как показали результаты исследования, агрегация эритроцитов у больных была на 90% выше, чем у здоровых лиц. Параллельно с выраженным повышением агрегации эритроцитов отмечали и высокую вязкость цельной крови при низких скоростях сдвига. Она на 19% превышала средний показатель контрольной группы здоровых лиц. Известно, что на вязкость крови, зарегистрированной при низких скоростях сдвига, существенно влияет агрегация эритроцитов (R. Ajmani, 1997; O. Baskurt, H. J. Meiselman, 1997; J. Bishop et al., 2002; M. W. Rampling et al., 2004). В нашем исследовании было найдено, что агрегация эритроцитов положительно коррелировала не только с вязкостью цельной крови при относительно низких скоростях сдвига ($r=0,607$), но и с размерами агрегатов ($r = 0,592$; $p<0,05$). Свидетельством влияния агрегации эритроцитов на вязкость крови при низких скоростях сдвига служит корреляция между скоростью агрегатообразования и величиной вязкости крови, зарегистрированной при низкой скорости сдвига. Коэффициент корреляции был равен 0,605; ($p<0,05$).

Важно иметь в виду, что показатели агрегации эритроцитов выражено коррелировали и с характеристиками суспензионной стабильности крови (СОЭ₆₀ и Tg-СОЭ-граммы). Так, показатель агрегации коррелировал с величиной СОЭ₆₀, при этом коэффициент корреляции был равен 0,695. Число эритроцитов, приходящихся на

один агрегат, положительно коррелировало с величиной $COЭ_{60}$ ($r=0,737$). С другой стороны, не было выявлено заметной корреляции между величинами вязкости крови при высокой скорости сдвига и характеристиками агрегации эритроцитов ($r=0,120$; $P>0,05$). Это подтверждает тот факт, что текучесть крови в зоне высоких скоростей сдвига (например, в артериях и артериолах системы кровообращения) в основном зависит от деформационных характеристик эритроцитов, а не от их агрегации.

Интегральным показателем эффективности реологической составляющей транспорта кислорода кровью является отношение *гематокрит/вязкость крови* (J. Stoltz, 1991; J. Bun et al, 1998). У больных этот показатель был на 10% ниже, чем у здоровых лиц. Для низко сдвиговой вязкости различие с контролем составило 29%. Следовательно, и транспортный потенциал крови в этом сдвиговом диапазоне был соответственно ниже.

Однократная процедура химиотерапии предполагает введение препарата (в первой серии вводили *цисплатин* 40-50 мг/м² внутривенно капельно на фоне гипергидратации) с большим объемом физиологического раствора – 500 мл. Такое воздействие привело к выраженному снижению вязкости крови при высоких и низких скоростях сдвига. Основной механизм этого изменения текучести крови был связан с выраженной *гемодиллюцией*. На это указывало уменьшение концентрации эритроцитов и белка. Этот механизм изменения реологических свойств крови обсуждается в работах и других авторов (Е.П. Сулоев, 1995; J.F. Brun et al., 1998). Разная величина гематокрита является наиболее частой причиной изменения вязкости крови как в физиологических (А.А. Муравьев и др., 1999; J.F. Brun et al., 1995), так и в патологических условиях (В.А. Шабанов, 1997; G. Lowe, J. Barbenel, 1988; R. Ajmani, 1997; M. London, 1997).

Детальный анализ параметров гемореологического профиля после химиотерапии цисплатином показал, что относительная вязкость и вязкость, скорректированная на гематокрит 40%, тоже достоверно снижались на сходную величину (8 -10%). Следовательно, текучесть цельной крови зависела не только от изменений вязкости плазмы (которая тоже снижалась) и гематокрита, но и от микрореологических свойств самих эритроцитов – от их агрегации и деформируемости. Снижение вязкости плазмы может иметь серьезные патофизиологические последствия. При выраженной гемодиллюции это приводит к снижению числа функционирующих капилляров и ухудшению перфузии и оксигенации микрососудистого

русла органа (A.G. Tsai et al., 2004; J. Martini et al., 2006).

Что касается собственной деформируемости эритроцитов, то ее величина практически не изменялась, хотя индекс ригидности несколько увеличился. Однако различия не были достоверными. Для эффективного пассажа эритроцитов через узкие пути микроциркуляции необходима мобилизация внешних деформирующих факторов (артериального давления, вязкости плазмы и гематокрита) и определенная степень податливости самих клеток сдвиговому напряжению. Анализ баланса внешних (ВП и Hct) и внутренних (МСНС, индекс ригидности) факторов деформации эритроцитов в этих условиях показал, что он смещен в негативную сторону: Было выявлено снижение действия внешних факторов в среднем на 12% при некоторой тенденции к нарастанию ригидности на 4-8% (рис. 70).

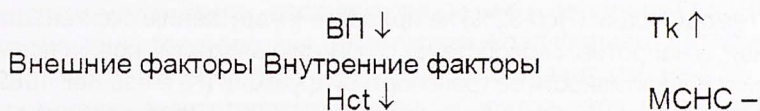


Рис. 70. Схема, иллюстрирующая взаимоотношение *внешних* (ВП – вязкость плазмы и гематокрит) и *внутренних* факторов деформации эритроцитов после инфузии *цисплатина*. Стрелками показано направление изменений.

Таким образом, после инфузии цисплатина, текучесть крови, характерная для кровотока в крупных сосудах, повышалась, тогда как на тканевом уровне, в нутритивных капиллярах из-за нарушенных деформационных условий можно прогнозировать снижение эффективности кровотока. Следовательно, экстраполяция реологических данных на реальный кровоток в системе микроциркуляции больных свидетельствует о том, что доставка препарата в тканевый микрорайон к клеткам опухоли будет не достаточно полной из-за сниженной текучести эритроцитов.

С другой стороны, на уровне крупных сосудов, несмотря на уменьшение гематокрита и концентрации гемоглобина, прогнозируемая эффективность транспорта кислорода не только не уменьшилась, но и возросла за счет повышения текучести крови. Анализ индивидуальных значений транспорта показал, что его максимальная эффективность была зарегистрирована у пациентов при гематокрите 37%. У здоровых лиц эта величина находится в диапазоне

от 40 до 44% (А.В. Муравьев и др., 2005; K. Fonay et al., 1995).

В условиях химиотерапии у пациентов обычно происходит снижение концентрации гемоглобина (D. Santini et al., 2005; R. Berardi et al., 2006). Было найдено умеренное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита у больных. После инфузии препарата концентрация гемоглобина снижалась до $102,0 \pm 2,0$ г/л, что расценивается как критический уровень (В.В. Бредер и др., 2002). Однако расчет величины средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) показал, что она составила в этих условиях 32,3 г/дл, что соответствует нормальным значениям этого показателя. Такие же цифры средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (и даже ниже) встречаются у тренированных спортсменов с высокой аэробной работоспособностью и умеренной физиологической гемодилюцией (А.А. Муравьев, 1999). Кроме того, известно, что даже существенная гемодилюция ($Hct > 32\%$) не приводит к нарушению оксигенации тканей, а напротив, способствует снижению вязкости крови и повышению эффективности ее транспортной функции (K. Messmer, 1982; J. Creteur et al., 2001; J.A. Farina et al., 2006). Действительно, у пациентов после инфузии цисплатина эффективность транспорта эритроцитов в среднем возросла на 8-13% (за счет гемодилюции, создаваемой большим объемом раствора, в котором содержался вводимый препарат).

Для более детального анализа влияния цисплатина на микрореологические характеристики эритроцитов было проведено *in vitro* исследование его действия. Исследование показало, что после инкубации с препаратом текучесть суспензии эритроцитов ($Hct=40\%$) достоверно не изменялась. Вместе с тем необходимо заметить, что при регистрации деформации эритроцитов в проточном микроканале было установлено, что степень удлинения эритроцитов при их инкубации с цисплатином, заметно возросла. Различие с контролем составило 23% ($p < 0,02$). Что касается агрегации эритроцитов, то здесь было обнаружено два варианта изменений. Если агрегация эритроцитов исходно была высокой, то препарат ее снижал, и наоборот – при исходно низкой – наблюдали ее повышение.

Полученные экспериментальные данные позволяют заключить, что для обеспечения оптимального микроциркуляторного гомеостаза требуется не максимальное снижение агрегации эритроцитов, а некоторая средняя ее величина, которая будет компромиссом между потребностью в повышении посткапиллярного сопротивления (1) и необходимостью иметь эффективную текучесть крови (2)

в посткапиллярном отделе сосудистого русла. Действительно, первое условие необходимо для обеспечения транскапиллярного обмена, для активизации фильтрационного механизма в тканевом микрорайоне. Второе – связано с обеспечением эффективного венозного возврата, поскольку известно, что агрегация эритроцитов является причиной 60% изменения венозного сопротивления кровотоку (P. Johnson 1994; A.R. Pries, T.Secomb, 2003). Следовательно, ее значительный прирост может создать затруднения венозного возврата. Следствием этого будет падение сердечного выброса и уменьшение минутного объема кровообращения (А. Гайтон, 1969).

Поскольку другой лекарственный препарат 5-ФТ, как и цисплатин, вводили с большим объемом физиологического раствора, то эффект сопутствующей гемодилюции проявлялся снижением вязкости цельной крови при высоких и низких скоростях сдвига. Основным механизмом, ассоциированным с изменением текучести крови, является снижение гематокрита. Коэффициент детерминации между ВК и Hct был равен 53,0. Это значит, что на 53% вязкость крови зависела от концентрации эритроцитов, в то время как от вязкости плазмы текучесть цельной крови зависела только на 24%. Действительно, изменение вязкости плазмы после инфузии 5-ФТ не превышало 3%, тогда как величина относительной вязкости (отношение вязкости крови к вязкости плазмы) оказалась на 14% меньше, чем до инфузии препарата. Это, казалось бы, ясно свидетельствует в пользу гематокрита как основного фактора, ответственного за состояние текучести цельной крови, в этих условиях. Однако вязкость крови, скорректированная на гематокрит 40%, тоже снизилась на 12%. Следовательно, остальные факторы изменения текучести крови под влиянием инфузии 5-ФТ связаны с микрореологическими свойствами эритроцитов. Известно, что текучесть крови как величина обратная вязкости (С.А. Селезнев и др., 1986) зависит от действия четырех основных факторов: вязкости плазмы, гематокрита, агрегации и деформации эритроцитов. Первые два показателя относятся к макрореологическим характеристикам крови. Имеются данные о том, что изменения вязкости плазмы и тканевая гипоксия могут стимулировать эритропоэз посредством активации эритропоэтинов (J. Brun et al., 1998; W. Reinhart, 2001). При более высоких или низких концентрациях эритроцитов в крови ее транспортный потенциал снижался либо из-за нарастания вязкости цельной крови, либо из-за уменьшения деформируемости эритроцитов (А.В. Муравьев и др., 2005; J.F. Brun et al., 1995). Наибольшее

число низких индивидуальных показателей эффективности транспорта эритроцитов наблюдалось при гематокрите ниже 30%, что встречалось у значительной части онкологических больных.

В условиях снижения сдвигового напряжения эритроциты могут более активно объединяться в агрегаты. Повышение вязкости крови при уменьшении скорости сдвига может быть связано с обратимой агрегацией эритроцитов, что определяет тиксотропные свойства суспензии (У. Уилкинсон, 1964; П. Джонсон, 1982). Некоторая положительная корреляция между вязкостью крови при низких скоростях сдвига и агрегацией эритроцитов ($r=0,344$; $p=0,05$) в этих условиях свидетельствует о вкладе последней в текучесть крови (коэффициент детерминации составил 11,8%). Таким образом, этот вклад составил почти 12%, что для микрореологической характеристики, каковой является агрегация эритроцитов, весьма существенно. Эффект агрегации эритроцитов может в наибольшей степени сказаться в веноулярном и венозном отделах системы кровообращения (P. Johnson et al., 1994; J. Bishop et al., 2001). Следовательно, увеличение агрегации при инфузии 5-фторурацила может компенсировать уменьшение перфузионного давления на артериальном конце обменного капилляра. Снижение вязкого компонента сопротивления оттоку в венах может вести к уменьшению капиллярного гидростатического давления и способствовать реабсорбции жидкости из клеточной среды (Б. Фолков, 1977). Кроме того, агрегацию эритроцитов связывают с состоянием оксигенации тканей (O. Yalcin et al., 2003). Освобождение кислорода из эритроцитов снижается при повышении их агрегации и особенно при низком гематокрите. Следовательно, в условиях анемии описанный феномен может быть сильно выражен. Возможно, что диффузия кислорода ингибируется в пределах и вокруг агрегатов и также частично снижается при прохождении свободного от клеток пристеночного плазменного слоя. Важным фактором, определяющим эффективный пассаж эритроцитов через пути микроциркуляции, является их потоковая деформация. Исследование деформируемости эритроцитов у больных после инфузии 5-ФТ показало, что достоверного изменения способности клеток к деформации не произошло. Хотя при этом выявлена тенденция к снижению индекса ригидности эритроцитов и уменьшению концентрации гемоглобина в них. Эти показатели характеризуют эластичность мембран эритроцитов и могут отражать уменьшение вязкости внутреннего содержимого клетки (G. Cockett, H. J. Meiselman, 1968; J. Stoltz et al, 1991).

Тщательный анализ баланса факторов деформации эритроцитов показал, что при некоторой тенденции к снижению эффекта *внешних факторов* (вязкости плазмы и гематокрита) деформации эритроцитов (в среднем на 3-5%) происходит достаточно эффективная компенсация в группе *внутренних деформирующих факторов* (рис. 71).

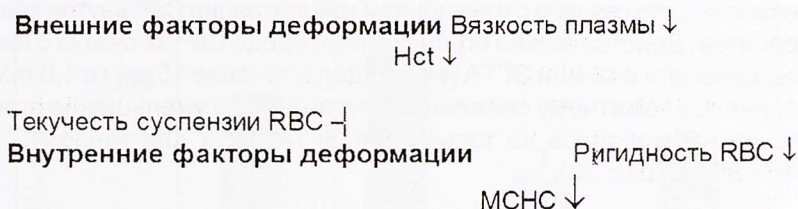


Рис. 71. Схема соотношения внешних и внутренних факторов деформации эритроцитов (RBC) в группе больных после инфузии 5-ФТ. Стрелками указано направление изменений – снижение или повышение показателя.

Для достижения конечного деформационного эффекта и обеспечения оптимального пассажа эритроцитов через пути микроциркуляции необходимо иметь относительно невысокую вязкость внутреннего содержимого клеток (D. Quemada, 1978). В случае снижения деформируемости эритроцитов это может быть компенсировано повышением вязкости окружающей клетки среды. Поскольку более вязкая среда имеет и большую плотность, то она эффективнее передает деформирующую силу на клетку (И. Ивенс и Р. Скейлак, 1982). Однако в данных условиях наблюдения было выявлено другое соотношение внешних и внутренних факторов деформации (рис. 72).

Для более детального анализа влияния 5-фторурацила на микрореологическое поведение эритроцитов было проведено *in vitro* исследование его действия на агрегацию и текучесть эритроцитов. Было установлено, что после инкубации с препаратом вязкость суспензии со стандартным гематокритом (Hct=40%) достоверно не изменялась. Наблюдался лишь небольшой прирост этого показателя. Другая микрореологическая характеристика эритроцитов – их агрегация, изменялась по-разному, в зависимости от ее исходной величины. Как было сказано выше, если исходно агрегация была высокой, то препарат ее снижал и, наоборот – при исходной, отно-

сительно низкой агрегации, наблюдали ее повышение.

Если текучесть эритроцитов и, следовательно, их деформируемость существенно не изменялись в условиях инфузии и инкубации клеток с препаратами химиотерапии, то сдвиг в величине агрегации клеток был статистически значимым. Что касается механизма изменения агрегации эритроцитов при их инкубации с 5-ФТ, то возможно это связано с изменением концентрации Ca^{2+} внутри эритроцитов. Действительно ограничение в среде Ca^{2+} за счет его связывания при помощи ЭГТА (инкубация в течение 15 мин с 1,0 мМ) привело к заметному снижению агрегации. Это уменьшение агрегации наблюдалось не только для ЭГТА, но и для тандема «5-ФТ+ЭГТА» (рис. 72).

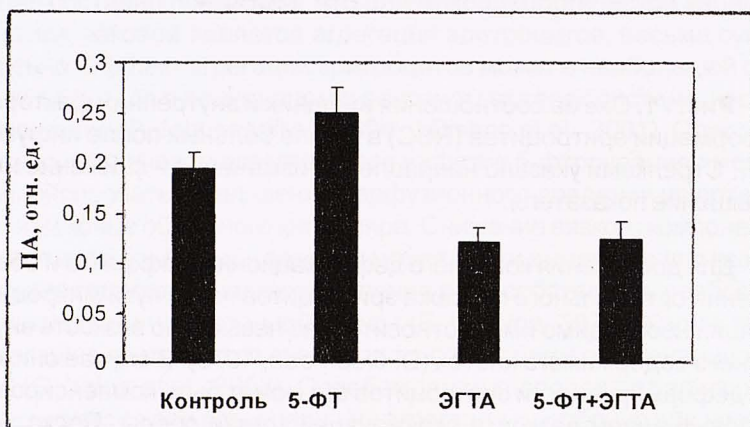


Рис. 72. Изменение агрегации эритроцитов при их инкубации с фторурацилом (5-ФТ), с ЭГТА и с комбинацией «5-ФТ+ЭГТА».

Дополнительно было получено, что стимулирование входа Ca^{2+} в эритроциты путем их инкубации с кальциевым ионофором (A23187, 5,0 μM , 15 мин, при 37°C) привело к выраженному подъему их агрегации на 60%. Вязкость суспензии эритроцитов, как показатель степени их деформации, достоверно изменялась (с $3,25 \pm 0,04$ мПа·с – в контроле до $3,70 \pm 0,05$ мПа·с – при инкубации с ионофором). Разница составила 12%. Пентоксифиллин известен как препарат, ингибирующий активность фосфодиэстераз в клетках и угнетающий вход кальция в них (С.А. Дроздов и др., 1996; S. Endres et al., 1995; Radfar M et al., 2005). Сам по себе пентоксифиллин заметно

снижал величину агрегации эритроцитов ($p < 0,01$). При его комбинировании с 5-фторурацилом отмечали достоверно меньшую величину агрегации, чем в контрольных пробах (рис. 73).

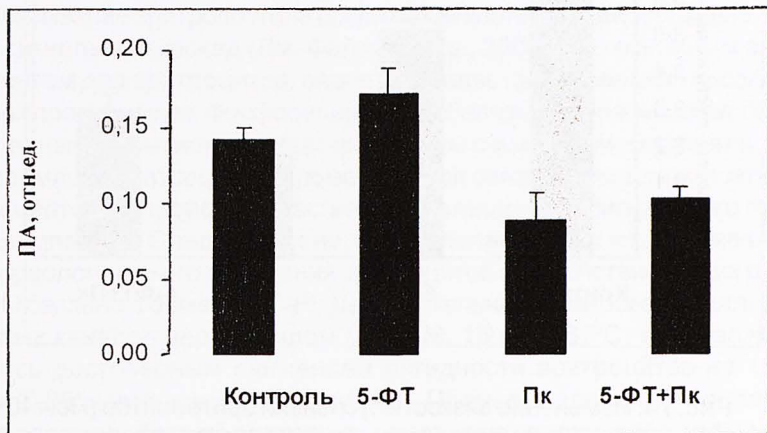


Рис. 73. Изменение агрегации эритроцитов при их инкубации с 5-фторурацилом (5-ФТ), пентоксифиллином (Пк) и с комбинацией «Пк+5-ФТ»

Анализ текучести суспензий эритроцитов в буферном растворе ($\text{Hct}=40\%$; вязкость раствора – $1,20 \text{ мПа}\cdot\text{с}$) показал, что после инкубации клеток с пентоксифиллином вязкость их суспензии снизилась на 14% ($p < 0,05$) и составила $3,18 \pm 0,03 \text{ мПа}\cdot\text{с}$. После инкубации с 5-ФТ вязкость суспензии эритроцитов достоверно не изменилась ($3,57 \pm 0,06 \text{ мПа}\cdot\text{с}$ против $3,66 \pm 0,08 \text{ мПа}\cdot\text{с}$). Под действием тандема «5-ФТ + Пентоксифиллин» произошло уменьшение вязкости суспензии эритроцитов на 10% ($P < 0,05$) по отношению к ее величине в контроле (рис. 74). Разница в вязкости суспензий эритроцитов была и по сравнению с данными инкубации клеток с 5-ФТ (-6% ; $p < 0,05$).

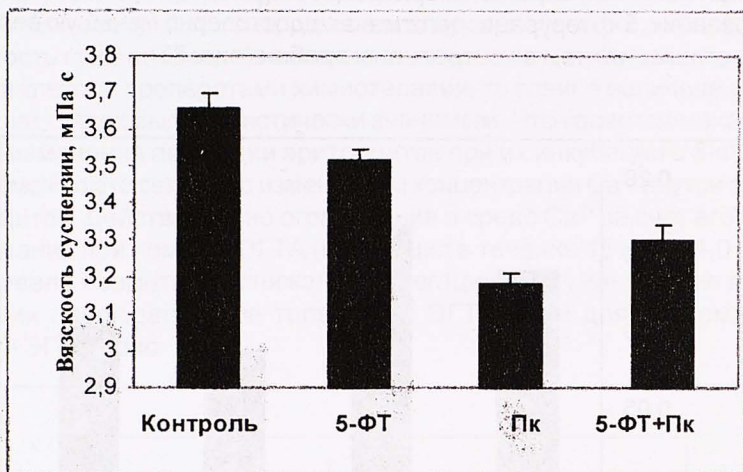


Рис. 74. Изменение вязкости суспензии эритроцитов (Hct=40%) при их инкубации с пентоксифиллином (Пк) и Пк в сочетании с 5-фторурацилом (5ФТ+Пк)

Сходные результаты были получены при сочетании ингибитора фосфодиэстеразы-1 винпоцетина с 5-ФТ. Винпоцетин (10^{-5} М) достоверно снижал агрегацию на 60% ($P < 0,01$) и умеренно повышал деформируемость эритроцитов ($p < 0,05$). Сочетание двух препаратов «винпоцетин + 5-ФТ» сопровождалось снижением агрегации на 70%, но текучесть эритроцитов увеличивалась только на 6%.

Итак, два ингибитора активности ФДЭ (пентоксифиллин и винпоцетин) улучшали микрореологические свойства эритроцитов, а их сочетание с 5-фторурацилом может явиться примером повышения эффективности транспорта препарата химиотерапии. С другой стороны, результаты ингибирования активности ФДЭ в эритроцитах указывают на то, что в изменениях микрореологических свойств эритроцитов участвует циклазная система (А.В. Муравьев и др., 2007; Т. Oonishi et al., 1997).

Поскольку при оценке коррекции анемии эритропоэтином были выявлены существенные изменения микрореологической части профиля, то было важно изучить прямое влияние рчЭПО при инкубации клеток с этим препаратом в *in vitro* опытах. Эпоэтин-бета, при прямом воздействии, так же как при длительной терапии улучшал

деформируемость эритроцитов больных лиц. В этих условиях у 66% больных, получавших лечение препаратом, агрегация эритроцитов существенно повышалась. Имеются данные, свидетельствующие о том, что зрелые эритроциты специфически связывают эритропоэтин, хотя и в меньшей степени, чем ретикулоциты и эритробласты. Связывание эритропоэтина рецептором клетки активирует JAK-STAT – сигнальный каскад (Дж. Фаллер и др., 2003). Его основным элементом для эритроцитов, вероятно, является активация тирозиновых протеинкиназ. Фосфорилирование белков мембраны может быть главным событием, ассоциированным с изменением степени деформации эритроцитов. Кроме того, при связывании эритропоэтина рецептором происходит активация кальциевого сигнального пути (Brugnara С). Следовательно, можно полагать, что изменение микрореологического поведения эритроцитов при действии на них рчЕ-РО связано с обменом Ca^{2+} . Действительно, блокирование кальциевых каналов верапамилом (10 мкМ, 15 мин, 37°C) сопровождалось достоверным снижением ригидности эритроцитов на 15% ($p < 0,05$) и уменьшением агрегации. Прямое воздействие препарата эпоэтина-бета на эритроциты выражено увеличивало деформируемость клеток и их агрегацию. Тогда как сочетанное воздействие верапамила и эпоэтина-бета характеризовалось низкой ригидностью эритроцитов (на 18% ниже, чем в контроле) и полным устранением проагрегационного эффекта препарата.

Поскольку рецептор эритропоэтина (ЭПО-Р) ассоциирован с тирозинкиназами Janus kinase 2 (JAK2), то вполне возможно его активация, при соединении с лигандом стимулирует фосфорилирование тирозиновых остатков белка полосы 4, 1 и полосы 3 (G. Minetti, 2004; A. Anong, 2006). Это ведет к диссоциации комплекса белков мембранного цитоскелета и увеличению пластичности эритроцитов (S. Manno et al., 2006). Блокирование кальциевых каналов верапамилом не ингибирует этот механизм, а только снижает активность кальцийзависимой фосфодиэстеразы (PDE), что ведет к снижению агрегации эритроцитов (A.V. Muravyov et al., 2007). По другому механизму эритропоэтин фосфорилирует γ -изоформу фосфолипазы С по тирозinovому остатку и приводит к ее активации, а следовательно, к гидролизу трифосфоинозитида и образованию вторичных посредников типа фосфотидилинозитол и инозитол-три-фосфат (ИФ₃). Этот механизм может быть ингибирован верапамилом. При этом происходит распад тройного комплекса (спектрина – актин – белок полосы 4, 1 и гликофорина; рис. 74) и эритроцит становится весьма пластичным.

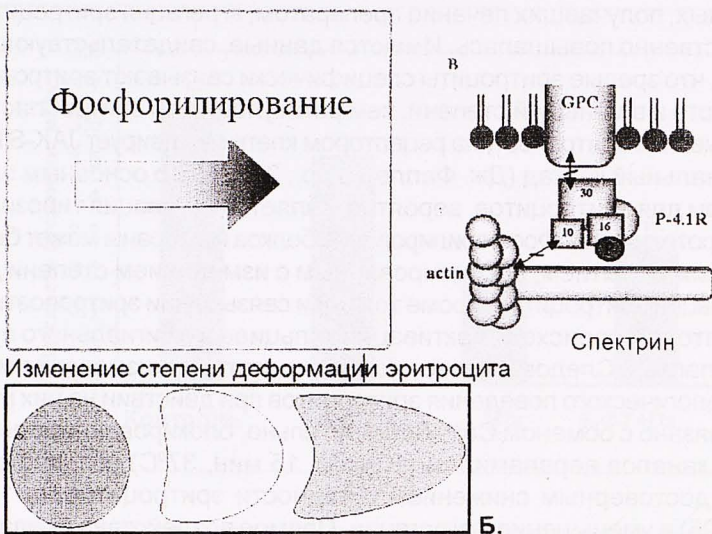


Рис. 74. Диссоциация тройного комплекса (гликофорин – белок полосы 4,1 – спектрин, при участии актина) белков мембраны эритроцита (А), ведущая к приросту пластичности и деформируемости клетки (Б)

Таким образом, можно заключить, что характерным для гемореологического профиля больных солидными опухолями является повышение вязкости крови при низких скоростях сдвига, сочетающееся с выраженной агрегацией эритроцитов. В условиях проведения однократной процедуры химиотерапии цисплатином или 5-фторурацилом происходит снижение вязкости цельной крови, как за счет гемодилюции, так и из-за изменения микрореологических свойств самих эритроцитов. Сохраняющаяся при этом высокая агрегация эритроцитов у значительной части больных может быть снижена применением препаратов, ингибирующих активность фосфодиэстераз, например, пентоксифиллином. Это может обеспечить оптимизацию текучести крови и транспорт эритроцитов и, следовательно, повысить эффективность доставки препарата химиотерапии к опухолевым клеткам. В настоящее время известно, что существование злокачественных новообразований может влиять на кровообращение и перфузию тканей. В целом комплексе симпто-

мов, сопровождающих новообразования, существуют и сердечно-сосудистая недостаточность и тромбофлебиты. Полагают, что существование периферических сосудистых болезней (периферической ишемии) может служить опорным диагностическим пунктом при исследованиях степени злокачественности опухоли (Von-Terrernhoff, 2002). Важно иметь в виду, что при раке реологические изменения могут быть более выраженными, чем сердечно-сосудистые расстройства. Хорошо известно увеличение вязкости плазмы при множественной меланоме и макроглобулинемии Вальденстрема). Менее заметно увеличение вязкости плазмы при острой лейкемии. Сообщают об однозначном повышении вязкости плазмы при метастазировании опухолей, в частности при злокачественной меланоме.

Подъем агрегации эритроцитов наблюдают при разных формах рака:

- меланоме;
- раке легких;
- множественной меланоме;
- макроглобулинемии;
- и др.

В группе пациентов с метастазированием рака, которые впоследствии умерли, было выявлено значительное увеличение агрегации эритроцитов, при значительном снижении отношения *альбумин/фибриноген*. В этом случае вязкость цельной крови была либо нормальной, либо сниженной. Изменения величины вязкости цельной крови при этих заболеваниях можно понять, если учесть, что *гематокрит* был не высоким у всех пациентов. В тоже время ригидность эритроцитов была повышенной. Эти два фактора: низкий гематокрит и высокая ригидность эритроцитов частично компенсировали друг друга. Это подтверждает существование авторегуляторного механизма вязкости крови, когда изменения одних параметров, определяющих текучесть крови, могут быть компенсированы перестройкой других. Увеличение вязкостных факторов при злокачественных новообразованиях имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, особенно при возникновении метастазов. Вполне возможно, что метастазы могут изменять реологические свойства крови и включаться в реологические механизмы. В одном исследовании (L. Dintenfass, 1981) было показано, что при усиленном образовании агрегатов, свободно плавающие в

кровотоке раковые клетки могут оттесняться с осевого положения в сосуде по направлению к сосудистой стенке и здесь они связываются с сосудистым эндотелием, образуют вторичные опухоли или агрегаты типа *тромбоцит – раковая клетка*. Гемореологические исследования показывают, что по крайней мере для некоторых опухолей имеется возможность профилактики. Снижение вязкости цельной крови и агрегации эритроцитов уменьшает риск метастазирования опухолей по описанному выше механизму. Неплохие результаты по профилактике метастазирования дает использование антикоагулянтов: *гепарина, варфарина, дикумарина и др.* Имеются данные о том, что применение антикоагулянтов уменьшает риск агрегатообразования и способствует снижению метастазирования опухолей в несколько раз (L. Dintenfass, 1981).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будущий уровень развития гемореологии и ее клиническое применение сопоставим с тем, что существует на сегодняшний день в бактериологии и вирусологии. Задержка и трудности включения гемореологического мышления, методов и концепций в медицину сегодня выглядит так же, как в свое время не нашли всеобщего и безоговорочного признания бактериология и антисептика. Прямое применение гемореология может найти в первую очередь в профилактической медицине, особенно в сердечно-сосудистой патологии. Прогресс в реологии сложных жидкостей (к которым относится и кровь) мог бы быть использован для более глубокого понимания роли реологии крови при ее свертывании, особенностей неньютоновского поведения и понимание эффективности транспорта ео кислорода. Можно ожидать, что будущее принесет интересные открытия в этой области. В этой связи большой интерес представляет связь гемореологии с генетическими маркерами, которые связаны со специфическими ответами организма на воздействия различных антигенов. Реологические аспекты могут рассматриваться также при оценке авторегуляции состояния крови: ее текучести и гемостаза. Это, в свою очередь, связано с идеей активации рецепторов на эритроцитарной мембране, что может привести к регуляторным изменениям микрореологических свойств крови, таких как их деформируемость, агрегация и адгезия к сосудистому эндотелию. В целом это может контролировать текучесть цельной крови, ее транспортный потенциал и доставку кислорода в тканевые микрорайоны. Изучение и поиск реокорректоров – препаратов с выраженной гемореологической эффективностью может стать еще одним интересным и практически важным направлением исследований в реологии крови. При генетическом подходе к данной проблеме возможна разработка препаратов, которые могут быть «выполнены по заказу» для специфических групп пациентов, с разными вариантами синдрома гипервязкости (полицитемия, гиперагрегация, гиперфибриногенемия, высокая ригидность эритроцитов). Компью-

теры применяются в клинической гемореологии по двум направлениям. Одно – интеграция реологических тестов при компьютерной диагностике, второе – объединение микропроцессоров с реологическими приборами. Кровь, благодаря своей уникальной текучести, выполняет транспортные функции для всех веществ в организме, в том числе для биологически активных макромолекул. Тем самым она, наряду с нервной системой, выполняет интегративную функцию в организме. Следовательно, можно полагать, что эффективная текучесть способствует оптимальной интеграции функций здорового организма.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бредер, В.В., Горбунова, В.А., Бесова, Н.С. Анемия при злокачественных опухолях [Текст] // Современная онкология. – 2002. – V.4. – №3. – P. 134-142.
2. Джонсон, П. Периферическое кровообращение [Текст] // М.: Медицина, 1982. – 396 с.
3. Дроздов, С.А., Кошкин, В.М., Кириченко, А.А. Трентал 400 в лечении больных с диабетическими ангиопатиями [Текст] // Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Труды научно-практической конференции. – М., 1996. – С. 76-78.
4. Каро, К., Педли, Т., Шротер, Р., Сид, У. Механика кровообращения [Текст]. – М.: Мир, 1981. – 623 с.
5. Куприянов, В.В., Караганов, Я.Л., Козлов, В.И. Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. – 208 с.
6. Московская, С.В., Левкович, Ю.И., Мальцев, Н.А. Изменение скорости кровотока в капиллярах головного мозга крысы при острой кровопотере [Текст] // Физиол. журнал СССР. – 1991. – №6. – С. 46-55.
7. Муравьев, А.А. Гемореологические профили при физической активности и повышенном артериальном давлении [Текст] // автореф. дис. ... канд. биол. Наук. – Ярославль, 1999. – 21 с.
8. Муравьев, А.В., Зайцев, Л.Г., Муравьев, А.А. и др. Оптимальный гематокрит в норме и патологии [Текст] // Мат. Междунар. конф. «Гемореология в микро- и макроциркуляции». – Ярославль, 2005. – С. 17.
9. Муравьев, А.В., Тихомирова, И.А., Булаева, С.В. и др. Изменение микрореологических свойств эритроцитов с возрастом: роль Ca^{2+} [Текст] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – № 4 (24). – С. 60–63.
10. Селезнев С.А., Вашетина С.М., Музаркевич Г.Е. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. – Л.: Медицина, 1976. -207с.
11. Сулоев, Е.П. Изменение реологических свойств крови,

транскапиллярного обмена, газового состава и кислотно-основного состояния крови при адаптации к мышечным нагрузкам [Текст] // автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Ярославль, 1995. – 20 с.

12. Фаллер, Д., Шилдс, Д. Молекулярная биология клетки [Текст]. – М., 2003. – 272 с.

13. Чернух, А.М. Воспаление [Текст]. – М. : Медицина, 1979. – 448 с.

14. Ajmani, R. Hypertension and Hemorheology // Clin. Hemorheology and Microcirculation. 1997, 17, 397 – 420.

15. Baskurt, O.K., Meiselman, H.J. Cellular determinations of low-shear blood viscosity // Biorheology.- 1997. – Vol. 34. – N. 3. – P. 235-247.

16. Berardi, R., Bracon, C. Mantello, G., et al., Anemia may influence the outcome of patients undergoing neo-adjuvant treatment of rectal cancer // Ann Oncol. – 2006. –N 12. – P. 46-51.

17. Bishop, J.J., Popel, A.S. Intaglietta M. and Johnson P.C. Effect of aggregation and shear rate on the dispersion of red blood cells flowing in venules //Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2002. – Vol. 283. – H1985-H1996.

18. Brun, J.F., Khaled, S., Raynaud, E., Bouix, D., Micallef, J.P. and Orsetti, A. The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevans to physiology and pathophysiology? // Clin. Hemorheol. and Microcirculation. – 1998. – Vol. 18. – P. 104-109.

19. Chien, S., Lung, L. Physicochemical basis and clinical implications of red cell aggregation // Clin. Hemorheol. – 1987. – Vol. 7. – P. 71-91.

20. Cortesi, E, Mancuso, A, De Pasquale Ceratti A et al. Effectiveness and safety of an induction therapy with epoetin alfa in anemic cancer patients receiving concomitant chemotherapy // Oncologist. – 2004. – Vol. 9 (4). – P. 459-468.

21. Dintenfass, L. Red cell rigidity “Tk” and filtration // Hemoreol.- 1985.-Vol.5.-P.241-244.

22. Cokelet, G.B., Meiselman H.J. Rheological comparison of hemoglobin Solutions and erythrocyte suspensions // Science.-1968.-Vol.-162.-P.275-277.

23. Creteur, J., Sun, Q., Abid, O et al., Normovolemic hemidilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock // J Appl Physiol.-2001. – Vol. 91. – P. 1701-1707.

24. Endres, S., Semmler, J., Eisenbut, T., Sinba, B., The role of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in suppression of tumor necrosis factor- α synthesis: effect of pentoxifylline // Leukocytes and Endothelial Interactions. Prous Science. Barselona.-1995. – P. 59-69.

25. Farina, J.A., Piccinato, Jr., Campos, C.E., Rossi, M.A. Comparative study of isovolemic hemodilution with 3% albumin, dextran-40, and prophylactic enoxaparin (LMWH) on thrombus formation at venous microanastomosis in rats // *Microsurgery*. – 2006. – Vol. 21; 26 (6). – P. 456-464.

26. Fischer, D.J., Torrence, N.J., Sprung, R.J., Spence, D.M. Determination of erythrocyte deformability and its correlation to cellular ATP release using microbore tubing with diameters that approximate resistance vessels in vivo // *Analyst*. – 2003. – Vol. 128 (9). – P. 1163-1168.

27. Fonay, K., Zambo, K., Radnai, B. Effect of high blood viscosity on pulmonary circulation: data optimal hematocrit in patients with hypoxic polycythemia secondary // *Clin. Hemorheol.* – 1995. – Vol. 15.- N 3. – P. 552 – 556.

28. Forconi, S., Guerrini, M. Do hemorheological laboratory assays have any clinical relevance? // *Clin. Hemorheol.* – 1996. – Vol. 16. – N 1. – P. 17 – 21.

29. Hudis, CA, Vogel, CL, Gralow, JR, Williams, D; Procrit Study Group. Weekly epoetin alfa during adjuvant chemotherapy for breast cancer: effect on hemoglobin levels and quality of life // *Clin Breast Cancer*.- 2005. – Vol. 6 (2). – P. 132-142.

30. London, M. The role of blood rheology in regulating blood pressure // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 1997. – Vol.17. – P. 93-106.

31. Lowe, G.D., Barbenel, J.C. Plasma and blood viscosity // *Clin. Blood Rheology*, 1988.- CRC Press, Boca Raton G.D.O. Lowe, ed. – Vol. 1. – P. 11-44.

32. Manno, S., Takakuwa, Y., Mohandas, N. Modulation of erythrocyte membrane mechanical function by protein 4.1 phosphorylation // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 4. – № 280 (9). – P.7581-7587.

33. Martinez, M., Vaya, A., Llopis, I., Carbonell, P., Gilsanz, A., Aznar, J. Pentoxifylline and erythrocyte deformability // *Thromb Res.* - 1994. – 74. – 551-552.

34. Martini, J, Carpentier, B, Chavez Negrete, A, Cabrales, P, Tsai, AG, Intaglietta, M. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity // *Clin Hemorheol Microcirc.* - 2006. – Vol. 35 (1-2). – P. 51-57.

35. Matthijs R. Graaf, Dick J. Richel, Cornelis J.F. Guchelaar Henk-Jan. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treatment Review.* – 2004. – Vol. 30. – N7. – P. 609-641.

36. Messmer, K. Hemodilution // *Surg. Clin. North. Am.* – 1982. – Vol. 5. – P. 659 – 664. Pries A.R., Secomb T. Rheology of microcirculation. *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* -2003. – Vol. 29. – P.

37. Minetti, G., Ciana A. and Balduini C. Differential sorting of tyrosine kinases and phosphotyrosine phosphatases acting on band 3 during vesiculation of human erythrocytes // *Biochem. J.* – 2004. – 377. – 489–497.

38. Muravyov, A.V., Yakusevich, V.V., Chuchkanov, F.A. et al. Hemorheological efficiency of drugs, targeting on intracellular phosphodiesterase activity: In vitro study // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2007. – 36. – 327–334.

39. Oonishi, T., Sakashita, K., Uysaka, N. Regulation of red blood cell filtrability by Ca^{2+} influx and cAMP-mediated signaling pathways // *Am. J. Physiol.* 1997. – Vol. 273. (Cell. Physiol. 42). – P. 1828 -1834.

40. Rampling, M.W., Meiselman, H.J., Neu, B., Baskurt, O.K. Mechanical properties of the red cell membrane. I. Membrane Stiffness and intracellular pressure // *Biophys. J.* – 2004. – Vol. 4. – P. 115-124.

41. Radfar, M., Larijani, B., Hadjibabaie, M., Rajabipour, B., Mojtahedi, A. and Abdollahi, M. Effects of pentoxifylline on oxidative stress and levels of EGF and NO in blood of diabetic type-2 patients; a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol.59. -N6. – P. 302-306.

42. Rebel, A., Ulatowski, J.A., Kwansa, H. E., Bucci and Koehler, R. C. Cerebrovascular response to decreased hematocrit: effect of cell-free hemoglobin, plasma viscosity, and CO_2 // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – Vol.285. – H1600-H1608.

43. Reinhart, W.H. Fibrinogtn: marker or mediator of cardiovascular disease? // *Biorheology.* – 2002. – Vol. 39. – P.50.

44. Santini, D., Vincenzi, B., La Cesa, A., Virzi, V., et al. A new dose-intense epoetin alfa regimen effective in anemic cancer patients receiving chemotherapy: an open label, non randomized, pilot study // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. – 25 (1B).- P. 669-674.

45. Stoltz, J.F., Donner, M. Red blood cell aggregation: measurements and clinical applications // *Turkish. J. Med, Sci.* – 1991. – Vol. 15. – P. 26–39.

46. Schmid-Schönbein, H.W. Blood rheology in hemoconcentration // *High Altitude Physiol. and Med.* – New York: Springer. – 1982. – P. 109-116.

47. Tempelhoff Georg-Friedrich, Schünmann, N., Heilmann, L., Pollow, K., Hommel, G. Prognostic role of plasma viscosity in breast cancer // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – Volume 26. – Number 1. – 2002. – 55-61.

48. Voravud, N, Sriuranpong, V. Clinical benefits of epoetin alfa

(Eprex) 10,000 units subcutaneously thrice weekly in Thai cancer patients with anemia receiving chemotherapy // J Med Assoc Thai. – 2005. – Vol. 88. – P.607-612.

49. Yalcin, O., Erman, A., Muratli, S., et al. Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects // J. Appl. Physiol.-2003. – Vol. 94. – P. 997-1002.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Адгезия – (от лат. *ahaesio* прилипание).

Агонисты – соединение (хим.), связывающееся с рецептором и активирующее его.

Антагонисты – соединение, связывающееся с рецептором и тормозящее клеточный ответ.

Афинность – (лат. *affinis* – смежный, соседний).

Апоптоз – систематическое удаление клеток из организма путем клеточной смерти

ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Интерлейкины (известно 18 различных полипептидов IL-1 – IL-18). Эти молекулы участвуют в передаче сигналов между клетками иммунной системы (Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, НК-клетками, макрофагами).

ЛПНП (ЛПОНП) – липопротеины низкой и очень низкой плотности.

Матрикс (лат. *matrix* основа) – мелкозернистое однородное вещество, заполняющее внутриклеточные структуры.

Мега (от греч. *Megas* большой).

Пиноцитоз – разновидность эндоцитоза (везикулярный захват жидкостей, макромолекул или небольших частиц в клетку). Пиноцитоз дословно обозначает «клеточное питье».

Плюрипотентный – (лат. *pluralis* – множественный, *potential* – сила, мощь).

Эйкозаноиды – (греч. Eikos двадцать) термин, применяемый ко всем C_{20} – жирным кислотам. Многие окисленные эйкозаноиды (например, простагландины) образуются в процессе биосинтеза из арахидоновой кислоты, самой распространенной в мембранах клеток млекопитающих.

Эукариотические клетки – (от греч. Eu – хорошо и кардио – ядро) – все клетки высших организмов, имеющих ядро, и деление митозом.

IFN – интерферон (известно три типа: $IFN\alpha$, $IFN\beta$, $IFN\gamma$). Эти молекулы относятся к группе цитокинов. Синтезируются в клетках различных типов.

Jak тирозинкиназы (janus kinasases) – Янус киназы – особые тирозиновые протеинкиназы.

ТХА₂ – тромбоксан А – продукт биосинтеза, образуется в тромбоцитах из арахидоновой кислоты. Вызывает агрегацию тромбоцитов и сужение кровеносных сосудов.

TNF – фактор некроза опухоли. Получил свое название в связи со способностью убивать определенные опухолевые клетки. Участвует во внутриклеточных процессах, сопровождающих острое воспаление.

CFAs – колоний стимулирующие факторы. Названы так в связи со способностью стимулировать дифференцировку и созревание лейкоцитов *in vitro*.

Введение		3
Глава 1.	Кровь: общая характеристика	5
	1.1. Плазма крови	7
	1.2. Белковые фракции плазмы крови	7
	1.3. Клетки крови: эритроциты	13
	1.4. Лейкоциты и их адгезия к сосудистой стенке, связь с гемостазом	21
	1.5. Цитокины и иммунная система	21
	1.6. Цитокиновые рецепторы	25
	1.7. Межклеточные взаимодействия и гемостаз	28
	Библиографический список	31
Глава 2.	Общие аспекты реологии жидкостей	32
	2.1. Основы механики жидкостей	32
	2.2. Гидростатическое давление	33
	2.3. Напряжение, возникающее в движущейся жидкости; понятие вязкости	34
	2.4. Ламинарное (Пуазейлевское) течение в трубке	38
	2.5. Неньютоновские жидкости	40
	2.6. Экспериментальное определение характеристик неньютоновских жидкостей	45
	2.7. Измерение вязкости крови	46
	Библиографический список	51
Глава 3.	Основы гемореологии	53
	3.1. Основные факторы, определяющие текучесть крови	54
	3.1.1. Влияние гематокрита на реологические свойства крови	55
	3.1.2. Влияние вязкости плазмы на текучесть крови	60
	3.1.3. Агрегации эритроцитов и ее роль в вязкости цельной крови	66
	3.1.4. Деформационные свойства эритроцитов	80
	3.1.5. Внешние и внутренние факторы деформации эритроцитов	92
	Библиографический список	96

Глава 4.	Клинические аспекты гемореологии	100
	4.1. Синдром повышенной вязкости	100
	4.2. Измерение гемореологических параметров при заболеваниях и концепция реологических профилей	102
	4.3. Гемореологические изменения в: клинике сердечнососудистая патология	110
	4.4. Гемореологические изменения в клинике: диабет	114
	4.5. Гемореологические изменения в клинике: сосудистые заболевания	115
Глава 5.	Гемореологический профиль у больных при злокачественных опухолях	120
	5.1. Реологические свойства крови у пациентов с солидными опухолями	120
	5.1.1. Макрореологические характеристики	120
	5.1.2. Микрореологические характеристики эритроцитов у больных солидными опухолями	123
	5.2. Реологические свойства крови у больных солидными опухолями после однократной инфузии цисплатина	128
	5.2.1. Изменение параметров гемореологического профиля у больных под влиянием цисплатина	128
	5.2.2. Изменение микрореологических характеристик эритроцитов	131
	5.2.3. Изменение показателей агрегации и деформации эритроцитов под влиянием инкубации клеток с цисплатином (<i>in vitro</i> исследование)	132
	5.3. Изменение параметров гемореологического профиля у больных при однократном введении 5-фторурацила (5-ФТ)	137
	5.3.1. Изменение макрореологических показателей	137
	5.3.2. Изменение микрореологических характеристик эритроцитов под влиянием инфузии 5-фторурацила	139
	5.3.3. Изменение агрегации и деформации эритроцитов <i>in vitro</i> при инкубации с 5-ФТ у больных солидными опухолями	140

5.4. Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) на реологические свойства крови больных солидными опухолями, осложненными анемией	144
5.4.1. Реологическая эффективность коррекции анемии эпоэтином-бета	144
5.4.2. Микрореологические свойства эритроцитов при их инкубации с эпоэтином-бета: <i>in vitro</i> исследование	146
5.5. Механизмы изменения микрореологических свойств эритроцитов, при их инкубации с препаратами химиотерапии и эпоэтином-бета	150
Заключение	167
Библиографический список	169
Список сокращений и словарь терминов	174

Научное издание

Муравьев Алексей Васильевич

доктор биологических наук, профессор кафедры
медико-био-логических основ спорта ЯПГУ

Чепоров Сергей Валентинович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
химиотерапии Ярославской областной онкологической больницы

Гемореология

(экспериментальные и клинические аспекты реологии крови)

Монография

Редактор С.А. Викторова

Подписано в печать 11.01.2009.

Формат 60x90/16

Объем 11,2 п.л.

Тираж 300 экз. Заказ № 156.

Издательство

ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический
университет имени К. Д. Ушинского» (ЯГПУ)

150000, г. Ярославль, Республиканская ул., 108

Отпечатано в типографии ООО «Канцлер»

150007, г. Ярославль, ул. Столярная, 14

Тел.: (4852) 24-34-52, 75-98-60

808

ЦЕНА

70 РУБ - КОП

